

1.5. Лечение и реабилитация пациентов с болезнью Паркинсона.

Современные подходы к лечению болезни Паркинсона

А. Антонини (Angelo Antonini)

*Руководитель отделения болезни Паркинсона и двигательных расстройств,
Клиника «Fondazione Ospedale San Camillo» (Венеция, Италия);*

Первая неврологическая клиника университетского госпиталя в Падуе (Падуя, Италия)

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) относится к группе нейродегенеративных заболеваний и характеризуется прогрессирующей гибелью дофаминергических нейронов в чёрной субстанции, что приводит к снижению содержания эндогенного дофамина [1].

В основе симптоматической терапии БП лежит восполнение дефицита дофаминергической активности применением соответствующих экзогенных веществ, таких как леводопа и агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) [2]. На сегодняшний день леводопа считается наиболее эффективным лекарственным препаратом для лечения БП [3]. По данным ряда исследований, леводопа является более эффективной с точки зрения симптоматической терапии двигательных нарушений по сравнению с АДР [4–8]. Безусловно, большинству пациентов с БП, лечение которых начиналось с монотерапии АДР, для поддержания должного контроля за двигательной функцией впоследствии требуется назначение леводопы [9–11]. Необходимо отметить, что применение леводопы на ранних стадиях заболевания обеспечивает стабильный терапевтический эффект и хорошо переносится [3]. Тем не менее, длительное лечение препаратами леводопы осложняется развитием двигательных (моторных) флюктуаций [3] и дискинезий [12].

Результаты недавних исследований показали, что в течение 2–5 лет терапии леводопой у более чем 50% пациентов развиваются моторные флюктуации, а риск появления дискинезий увеличивается с каждым годом на 10% [4]. Несмотря на то, что механизмы развития осложнений длительной терапии леводопой до конца не выяснены, накапливающиеся данные свидетельствуют о роли в этом процессе фармакокинетических особенностей леводопы [14–17] и прогрессирования самого нейродегенеративного процесса при БП [18]. При этом считается, что непрерывная стимуляция дофаминовых рецепторов отсрочивает появление флюктуаций и уменьшает выраженность уже имеющихся двигательных осложнений, преимущественно, за счёт расширения терапевтического «окна» [14].

Цель настоящего обзора – раскрыть предпосылки применения непрерывной стимуляции дофаминовых рецепторов и осветить доступные на сегодняшний день терапевтические возможности и новые фармакологические подходы к улучшению доставки леводопы в организм человека.

Этиопатогенетические механизмы развития двигательных осложнений и концепция непрерывной стимуляции дофаминовых рецепторов

Период полувыведения леводопы очень короткий и составляет 36–96 минут [16], что обуславливает вариабельность её концентрации в плазме крови, изменчивый характер выраженности терапевтического эффекта и развитие моторных флюктуаций [19]. Более того, прочие фармакокинетические факторы могут снижать биодоступность препарата в плазме и его содержание в головном мозге, что приводит к нестабильному контролю за симптомами БП.

После приёма леводопы *per os* она абсорбируется в двенадцатиперстной кишке и активно транспортируется через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [20]. Снижение абсорбции в двенадцатиперстной кишке и конкурен-

ция за всасывание с аминокислотами, поступающими с пищей, могут изменять биодоступность леводопы в плазме крови. Кроме того, аминокислоты, циркулирующие в плазме, могут также уменьшать транспорт леводопы через ГЭБ [20].

Наконец, чтобы леводопа оказала своё терапевтическое действие, она должна подвергнуться декарбоксилированию, превратившись таким образом непосредственно в дофамин. Этот процесс осуществляется при участии специальных ферментов – декарбоксилаз ароматических аминокислот (ДАА), которые присутствуют как в головном мозге, так и в периферической нервной системе [21]. Декарбоксилирование леводопы в периферических тканях приводит к снижению её биодоступности в головном мозге и повышению частоты дофамин-опосредованных периферических нежелательных реакций, таких как тошнота, рвота и артериальная гипотензия. Одновременное применение леводопы и ингибиторов периферических ДАА препятствует утилизации леводопы на периферии и предотвращает развитие соответствующих нежелательных реакций, обусловленных избыточным образованием дофамина в периферических тканях [21]. В настоящее время все зарегистрированные лекарственные препараты леводопы содержат ингибиторы ДАА – карбидопу или бенсеразид. Несмотря на то что моторные флюктуации могут наблюдаться и на ранних стадиях БП, наиболее часто и в более тяжёлой форме они встречаются на стадиях с развёрнутыми клиническими проявлениями заболевания, что отражает прогрессирование патологического процесса и лежащую в его основе дегенерацию нейронов [18].

На ранних стадиях БП функционирующие нигростриарные терминали сохраняют способность депонировать и постоянно высвобождать дофамин, образующийся из поступающей извне леводопы. Этот процесс обуславливает стабильное содержание дофамина в синаптической щели и стабильный контроль двигательных нарушений при БП вопреки колебаниям концентрации леводопы в плазме. Эти компенсаторные механизмы перестают функционировать по мере прогрессирующей гибели нигростриарных структур, в том числе стриарных дофаминергических нервных терминалей. На поздних стадиях БП колебания концентрации леводопы в плазме приводят к одновременным колебаниям содержания дофамина в синаптической щели, что является причиной флюктуаций двигательной активности [21]. Пульсирующая стимуляция дофаминовых рецепторов ведёт не только к нестабильному контролю двигательных нарушений, но и к более раннему появлению дискинезий [22–27]. Исследования на животных показали, что применение короткодействующих препаратов повышает риск развития дискинезий, в то время как непрерывная стимуляция дофаминовых рецепторов предотвращает их появление [26].

Клинический опыт подтверждает описанные закономерности. Так, например, препараты АДР с пролонгированным высвобождением реже приводят к появлению моторных осложнений по сравнению с препаратами леводопы с немедленным высвобождением [12]. Более того, непрерывное введение дофаминергических препаратов с помощью специальной помпы (подкожно – апоморфина, в двенадцатиперстную кишку – леводопы) снижает частоту моторных осложнений у пациентов на поздних стадиях БП [27].

Таким образом, развитие моторных осложнений в значительной степени объясняется короткой продолжительностью действия леводопы и пульсирующим характером стимуляции дофаминовых рецепторов. По этой причине крайне необходимой является разработка лекарственных форм с пролонгированным высвобождением, способных обеспечить непрерывную стимуляцию дофаминовых рецепторов с целью достижения более стабильного контроля за двигательной функцией в течение 24 часов и предотвращения запуска механизмов, приводящих к развитию дискинезий и феномена изнашивания дозы [23–26].

Современные подходы к улучшению доставки леводопы, доступные в настоящее время

Препараты карбидопы/леводопы с пролонгированным высвобождением изготавливаются с использованием растворимой полимерной матрицы, замедляющей высвобождение леводопы. Препараты с пролонгированным высвобождением обеспечивают более устойчивую концентрацию леводопы/карбидопы в плазме, чем стандартные лекарственные формы, однако характеризуются меньшей биодоступностью (71 против 99%), более продолжительным временем достижения максимальной концентрации (2,3 против 1,1 ч) и отсроченным началом действия (2,2 против 1,1 ч) [28].

По сравнению с препаратами с немедленным высвобождением, формы с пролонгированным высвобождением обеспечивают сопоставимый клинический эффект при меньшей кратности приёма препарата. С другой стороны, для достижения необходимого уровня контроля за двигательными нарушениями при назначении пациентам препаратов с пролонгированным высвобождением необходимо применять более высокие суточные дозы по сравнению со стандартными лекарственными формами [29].

Препараты леводопы/бенсеразида с пролонгированным высвобождением основаны на «гидродинамически сбалансированной системе» – ГСС (HBS – hydrodynamically balanced system): капсулы имеют желатиновую оболочку, которая при контакте с желудочным соком постепенно растворяется. Достигнув желудка, капсулы превращаются в слизистую субстанцию, длительно задерживающуюся в желудке и высвобождающую активное вещество с постоянной скоростью [30].

По сравнению со стандартными препаратами леводопы, ГСС-форма обеспечивает большую площадь под кривой «концентрация—время», однако требует и больше времени для достижения максимальной концентрации, что обуславливает отсроченный терапевтический эффект [31].

Метиловый эфир леводопы (МЭЛ) является высокорастворимым пролекарством, получаемым путём этерификации карбоксильной группы молекулы леводопы. Эта форма обеспечивает более быструю и стабильную абсорбцию и, следовательно, более быстрое наступление терапевтического эффекта по сравнению со стандартными пероральными лекарственными формами, содержащими леводопу, при одинаковом периоде полувыведения [33]. В рандомизированном клиническом исследовании, направленном на сравнение эффективности МЭЛ и стандартной лекарственной формы леводопы, с участием 221 пациента на поздних стадиях БП было показано, что применение МЭЛ приводило к уменьшению продолжительности периода «выключения», в то время как при применении препарата сравнения этого не наблюдалось. Тем не менее, статистически значимой разницы между общей продолжительностью периодов «выключения» в течение суток между двумя группами не наблюдалось [34].

Потенциальной стратегией увеличения биодоступности леводопы является ингибирование ферментов, участвующих в процессах её деградации. Пути метаболизма леводопы реализуются при участии двух основных ферментов: катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) и моноаминоксидазы (МАО) [35, 36].

Ингибитор периферической КОМТ энтакапон увеличивает период полувыведения леводопы на 25–50 % без увеличения максимальной концентрации [37].

Толкапон является более длительно действующим и мощным ингибитором КОМТ по сравнению с энтакапоном и ингибирует в том числе КОМТ головного мозга [38–40]. В исследовании с участием 14 пациентов, получавших толкапон, и 11 пациентов, получавших энтакапон, толкапон показал большее уменьшение продолжительности периодов «выключения» (1 против 0,27 ч) и более низкую необходимую дозу леводопы [41].

Разагилин обеспечивает необратимое и избирательное ингибирование МАО-Б, снижая катаболизм дофамина и удлиняя действие в головном мозге эндогенного дофамина и дофамина, образующегося из леводопы [42, 43]. Разагилин может применяться как в качестве монотерапии двигательных нарушений при БП [44], так и в сочетании с леводопой [45, 46]. Результаты исследования LARGO (Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily – длительное действие при вспомогательной терапии разагилином при приёме один раз в сутки), целью которого было сравнение действия разагилина и энтакапона в качестве дополнительной терапии к леводопе у пациентов с БП и моторными флюктуациями, показали, что применение обоих препаратов приводило к уменьшению среднесуточного суммарного времени в состоянии «выключения» (на 1,18 ч при приёме разагилина и на 1,2 ч при приёме энтакапона) и увеличению суммарной продолжительности периода «включения» без тяжёлых дискинезий в течение суток [46].

На сегодняшний день для лечения поздних стадий БП применяются гель с леводопой и карбидопой для интрадуоденального введения (зарегистрирован как Дуодоба) и апоморфин для подкожного введения [47–50]. Дуодоба вводится в двенадцатиперстную кишку с помощью портативной помпы, напрямую связанной с проводником, проходящим через эндоскопически наложенную чрескожную гастростому [47, 48]. Введение препарата напрямую в двенадцатиперстную кишку обеспечивает быструю абсорбцию леводопы, устраняя возможные колебания скорости всасывания по причине медленного и нерегулярного опорожнения желудка. Тем самым, при непрерывном интрадуоденальном введении наблюдаются меньшие колебания концентрации препарата в плазме, чем при периодическом пероральном приёме. Эта методика эффективна при применении с целью уменьшения продолжительности периодов «выключения» и уменьшения доли периодов «включения» с тяжёлыми дискинезиями [48].

Апоморфин является короткодействующим АДР. Его непрерывное подкожное введение при помощи программируемой системы доставки препарата с подкожной иглой обеспечивает стабильный контроль двигательных нарушений даже на поздних стадиях БП [49], имея при этом непостоянное действие на выраженность дискинезий [50].

Применение подобных подходов к лечению ограничивается сложностью обслуживания систем для введения препаратов и развитием местных нежелательных реакций в месте введения, что может даже являться причиной прекращения терапии [51, 52]. К наиболее частым и инвалидизирующим нежелательным реакциям относятся образование подкожных узелков (для апоморфиновой помпы) [52] и различные нарушения со стороны тонкой кишки при интрадуоденальном введении леводопы с использованием чрескожной гастростомы. Более того, сообщалось о развитии полинейропатии при интрадуоденальном введении леводопы, что, возможно, было связано со снижением содержания витаминов В6 и В12 [48].

Как для леводопы, так и для апоморфина изучалась возможность внутривенного введения. Внутривенное введение леводопы обеспечивало стабильную её концентрацию в плазме и уменьшало выраженность моторных флюктуаций. Вместе с тем, такая процедура не могла проводиться более 10–15 дней подряд вследствие образования на месте введения тромбов. Более того, учитывая слабую растворимость леводопы в воде, для проведения

процедуры требовалось применять большие объёмы физиологического раствора (250 мл для введения 200 мг леводопы) [53].

МЭЛ, хорошо растворимый в воде, также изучался на предмет возможности внутривенного введения; у пациентов с феноменом «изнашивания» дозы или феноменом «включения-выключения» внутривенное введение МЭЛ приводило к значительному уменьшению как колебаний концентрации леводопы в плазме, так и моторных флюктуаций. Однако применение этого метода осложнялось развитием флебита [54].

Внутривенный путь введения изучался и для апоморфина в рамках открытого исследования. Пятерых пациентов перевели с подкожного на внутривенное введение апоморфина и наблюдали в течение семи месяцев. С одной стороны, внутривенный путь доставки препарата обеспечивал более стабильную концентрацию препарата в плазме, уменьшая при этом выраженность дискинезий по сравнению с подкожным введением. С другой стороны, применение этого метода сопровождалось жизнеугрожающими нежелательными явлениями: у трёх пациентов развился внутрисосудистый тромбоз, потребовавший проведения кардиоторакальной хирургической операции [55].

Экспериментальные лекарственные формы, разрабатываемые с целью оптимизации доставки леводопы в организм человека

Для обеспечения более стабильной, чем при применении лекарственных форм с немедленным высвобождением, концентрации леводопы в плазме и, как следствие, для улучшения контроля за двигательной функцией при БП была разработана капсульная пероральная лекарственная форма с карбидопой и леводопой IPX066. IPX066 не является зарегистрированным лекарственным препаратом, однако результаты клинических исследований являются довольно многообещающими [56].

По сравнению со стандартными лекарственными формами, содержащими леводопу с карбидопой, IPX066 продемонстрировал схожее значение t_{\max} (время достижения максимальной концентрации) и большую площадь под кривой «концентрация–время». Применение IPX066 каждые 6 часов обеспечивало относительно стабильную концентрацию препарата в плазме. По сравнению со стандартным препаратом леводопы с карбидопой IPX066 показал на 87% большую экспозицию с умеренным увеличением максимальной концентрации [57].

Было проведено двойное слепое клиническое исследование у 393 пациентов с БП, имеющих моторные флюктуации, цель которого заключалась в сравнении фармакокинетических свойств и клинического эффекта от применения стандартного препарата леводопы и IPX066. На первой фазе исследования всем набранным пациентам была оптимизирована схема лечения леводопой до достижения наилучшего терапевтического эффекта, после чего все субъекты были последовательно рандомизированы в группы, получавшие либо стандартный препарат леводопы, либо IPX066. Для всех рандомизированных пациентов средняя суточная доза IPX066 составила 1621,7 мг, в то время как средняя суточная доза препарата леводопы с карбидопой немедленного высвобождения после оптимизации режима дозирования была 814,5 мг.

Согласно дневникам, которые вели пациенты, IPX066 обеспечил большее уменьшение продолжительности периодов «выключения» и большее увеличение продолжительности периодов «включения» без тяжёлых дискинезий по сравнению с препаратом леводопы с немедленным высвобождением. В обеих группах исследования исходная средняя продолжительность периода «выключения» составила 6 часов, в то время как при завершающем визите этот показатель составил 5 часов в группе стандартного препарата леводопы и 4 часа — в группе IPX066. В последней группе наблюдалось также значительное улучшение состояния пациентов по результатам оценки по шкале общего клинического впечатления, а также при оценке периода «включения» по второй и третьей частям шкалы UPDRS. Более того, применение IPX066 позволило снизить частоту приёма препарата до 3,6 раз (среднее значение) в сутки против 5 раз в сутки для препарата леводопы с немедленным высвобождением. Распространённость нежелательных явлений была схожей в обеих группах: к наиболее частым относились нарушения сна, тошнота, головокружение, дискинезии, диарея, периферические отёки, инфекции верхних дыхательных и мочеполовых путей [58].

Другим перспективным веществом, исследования которого ведутся в настоящее время, является небикапон. Этот относительно недавно разработанный ингибитор КОМТ, предназначенный для лечения моторных флюктуаций [59] уже изучался в клинических исследованиях третьей фазы. Небикапон эффективен в лечении моторных флюктуаций при БП и значительно уменьшает среднюю продолжительность периода «выключения» в течение суток (на 81 мин.) по сравнению с плацебо и энтакапоном в дозе 200 мг. В то же время у 4 из 200 пациентов при лечении небикапоном отмечалось повышение активности печёночных трансаминаз, что требует дальнейшего изучения препарата [60].

Интересным техническим подходом к повышению биодоступности дофаминергических препаратов в головном мозге является разработка стереоселективных веществ, имеющих сродство к клеточным системам транспорта глюкозы. Одним из представителей этого класса препаратов является IPX750 — стереоселективное дофа-

минергическое пролекарство, специфичное в отношении связывания с переносчиками глюкозы и дофамина и имеющее сродство к дофаминовым рецепторам. В доклинических исследованиях на трёх различных моделях БП у грызунов IPX750 показало своё противопаркинсоническое действие, однако до настоящего времени клинических исследований этого препарата не проводилось [61].

Прочие способы повышения биодоступности леводопы включают в себя применение микросфер или наночастиц, которые улучшают абсорбцию препарата на периферии и его прохождение через ГЭБ. Исследования на крысах показали, что применение биодеградируемых микросфер с леводопой и бенсеразидом улучшает двигательные функции и уменьшает выраженность дискинезий [62].

В экспериментальных исследованиях изучались и иные альтернативные пути доставки леводопы. В настоящее время для введения АДР ротиготина применяется трансдермальный путь [63]. Леводопа же сама по себе не проникает через кожу, однако применение церуленина может повысить проницаемость кожи для этого препарата. Так, был разработан трансдермальный пластырь с леводопой с использованием хлорида кальция и церуленина, растворённых в смеси из пропиленгликоля и этанола. После однократной аппликации пластыря леводопа обнаруживалась в плазме в течение трёх часов и её концентрация поддерживалась в ней до 10 часов. Эта лекарственная форма может служить неинвазивным подходом к непрерывной доставке леводопы в организм человека; вместе с тем остаётся ряд затруднений, обусловленных размером пластыря и возможными местными кожными реакциями [64].

Для различных дофаминергических препаратов [65], в том числе и леводопы [66], пробовались также трансназальный и сублингвальный пути введения, однако они обеспечивают пульсирующее, а не непрерывное, поступление препарата.

Заключение

Моторные флюктуации и дискинезии развиваются вследствие прогрессирования лежащего в основе БП нейродегенеративного процесса [18]. Вместе с тем ключевую роль в патогенезе моторных флюктуаций играют фармакокинетические проблемы, в частности короткий период полувыведения леводопы и изменчивый характер опорожнения желудка и абсорбции препарата в двенадцатиперстной кишке [17]. Более того, пульсирующая стимуляция дофаминовых рецепторов приводит к изменениям фармакодинамического ответа со стороны постсинаптического рецепторного аппарата, ускоряя развитие и усугубляя течение моторных осложнений [23].

Постепенное увеличение кратности приёма леводопы частично нивелирует колебания концентрации препарата в плазме и выраженность моторных флюктуаций, но нередко приводит к увеличению суточной дозы леводопы, что усиливает выраженность дискинезий [22]. Более того, подобный подход к режиму дозирования характеризуется сложной схемой приёма препарата, что негативно сказывается на приверженности пациентов лечению [67].

Иные доступные препараты для перорального приёма включают в себя ингибиторы КОМТ и MAO, применение которых улучшает профиль концентрации леводопы в плазме и уменьшает выраженность моторных флюктуаций, однако этого, как правило, недостаточно для достижения стабильного контроля за двигательной функцией в течение суток [37–38]. Более того, толкапон, например, в отличие от энтакапона, может проявлять гепатотоксическое действие, что требует строгого контроля за активностью печёночных ферментов в плазме [41].

Новый ингибитор КОМТ небикапон показал большую эффективность по сравнению с энтакапоном и плацебо. В то же время, его применение также может сопровождаться повышением активности печёночных трансаминаз [60]. В настоящее время ведутся дальнейшие исследования с целью уточнения эффективности и безопасности этого препарата, результаты которых довольно скоро будут известны.

IPX066 является экспериментальным препаратом леводопы с пролонгированным высвобождением. Клинические исследования показали более предпочтительный профиль концентрации леводопы в плазме при применении IPX066 по сравнению со стандартной лекарственной формой, что обуславливает более стабильный контроль за двигательной функцией без усиления выраженности дискинезий. Более того, применение IPX066 позволяет уменьшить кратность приёма препарата, что положительно сказывается на приверженности пациентов лечению [58]. В отличие от доступных в настоящее время пролонгированных лекарственных форм применение IPX066 приводит к быстрому достижению максимальной концентрации леводопы в плазме, сравнимому с таковым у лекарственных форм с немедленным высвобождением [57], при отсутствии эпизодов отсрочивания или пропусков клинического эффекта, наблюдаемых при применении старых препаратов леводопы с пролонгированным высвобождением [29].

Применение IPX066 приводило к значительному уменьшению (примерно на 2 часа) продолжительности состояния «выключения», что превышало этот показатель при оптимизации терапии стандартными препаратами леводопы при одинаковых показателях увеличения продолжительности состояния «включения» с нетяжёлыми дискинезиями. Вместе с тем по достижении конечной точки у пациентов из группы IPX066 отмечались значимые моторные осложнения — довольно продолжительные состояния «выключения», составлявшие около 4 часов

(против 5 часов в группе стандартного препарата леводопы), и 1,5 часах, проводимых в состоянии «включения» с тяжёлыми дискинезиями [58]. Эти данные позволяют рассматривать IPX066 как потенциально возможный подход к терапии БП у пациентов с моторными флюктуациями и дискинезиями, не позволяющий однако достигнуть полного контроля за моторными осложнениями.

Требуются дальнейшие исследования с целью подтверждения наличия у IPX066 преимуществ по сравнению с доступными в настоящее время терапевтическими подходами. При этом необходимо учитывать, что повышение приверженности пациентов к лечению, в особенности у пациентов с моторными флюктуациями, может минимизировать риск избыточной фрагментации принимаемых доз и их увеличения, что является потенциальным фактором риска развития дискинезий [67].

Активно используются и альтернативные пути доставки дофаминергических препаратов. Интрадуоденальное введение леводопы обеспечивает устойчивую концентрацию и стабильный контроль за двигательной функцией при уменьшении выраженности дискинезий [47], однако использование этого способа требует тщательного наблюдения пациента неврологом и гастроэнтерологом [51, 52].

Имеются доказательства того, что непрерывное введение дофаминергических препаратов не только уменьшает выраженность моторных флюктуаций, но также воздействует на механизмы их развития и прогрессирования. В течение последних лет было проведено несколько исследований, целью которых было сравнение риска развития моторных осложнений у пациентов, принимающих леводопу, и у больных, получающих АДР. В настоящее время известны результаты долгосрочного наблюдения за этими пациентами, подтверждающие, что у пациентов, первоначально получавших АДР, риск развития моторных осложнений ниже даже после добавления к схеме лечения леводопы [5-8].

Вместе с тем эти же исследования показали, что применение леводопы обеспечивает лучший симптоматический эффект и, в сущности, для достижения удовлетворительного контроля за двигательной функцией всем пациентам, первоначально получавшим монотерапию АДР, по мере прогрессирования БП требуется добавление к схеме лечения леводопы [9-12].

Более того, не всем пациентам с БП можно назначать АДР ввиду их большей по сравнению с леводопой способности вызывать развитие поведенческих и психиатрических осложнений [68].

Обеспечение непрерывной доставки леводопы на ранних стадиях заболевания может быть альтернативой монотерапии АДР у пациентов с начальными проявлениями БП. Среди возможных препаратов для перорального приёма на ранних стадиях заболевания изучались лекарственные формы с леводопой с пролонгированным высвобождением и комбинация стандартного препарата леводопы с энтакапоном, однако результаты этих исследований были неутешительными. Применение комбинации леводопы и энтакапона повышало риск развития дискинезий по сравнению с монотерапией леводопой, что, вероятно, могло быть связано с увеличением экспозиции препарата [69]. Клиническое исследование, посвящённое сравнению результатов пятилетней терапии препаратом с леводопой и бенсеразидом ГСС и стандартным препаратом леводопы и бенсеразидом у пациентов на ранних стадиях БП, показало отсутствие различий между оцениваемыми группами по частоте развития моторных флюктуаций или дискинезий [32].

Наконец, была показана эффективность IPX066 в лечении поздних стадий БП [58]. Поскольку применение этой лекарственной формы характеризуется стабильными кривыми концентрации препарата в плазме, данный препарат потенциально может предотвращать развитие моторных осложнений путём обеспечения непрерывной доставки активного вещества и стимуляции рецепторов. Схожие надежды возлагаются и на антагонисты А2-аденозиновых рецепторов, применение которых повышало эффективность леводопы у пациентов, уже находящихся на комбинированной терапии. В то же время, результаты последних исследований препаратов из этого класса являются неоднозначными, и в настоящее время проводятся исследования с целью подтверждения предполагаемой эффективности антагонистов А2-аденозиновых рецепторов [70].

Перевод с англ. Ю.А. Селиверстова.

Литература

1. Jellinger K.A. Recent developments in the pathology of Parkinson's disease. *J. Neural Transm.* 2002; 62 (Suppl.): 347-376.
2. Antonini A: Continuous dopaminergic stimulation-From theory to clinical practice. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007; 13 (Suppl.): S24-S28.
3. Olanow C.W., Watts R.L., Koller W.C. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology* 2001; 56: S1-S88
4. Parkinson Study Group: Pramipexole vs. levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1931-1938.
5. Holloway R.G., Shoulson I., Fahn S. et al. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A 4-year randomized controlled trial. *Arch. Neurol.* 2004; 61: 1044-1053.
6. Rascol O., Brooks D.J., Korczyn A.D. et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *056 Study Group. N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1484-1491.
7. Rinne U.K., Bracco F., Chouza C. et al. Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. Results of a double-blind levodopa controlled trial. The PKDS009 Study Group. *Drugs* 1998; 55 (Suppl. 1): 23-30.
8. Oertel W.H., Wolters E., Sampaio C. et al. Pergolide versus levodopa monotherapy in early Parkinson's disease patients: The PELMOPET study. *Mov. Disord.* 2005; 21: 343-353.
9. Parkinson Study Group. Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 2009; 66: 563-570.
10. Lees A.J., Katzenschlager R., Head J., Ben-Shlomo Y. Ten-year follow-up of three different initial treatments in de-novo PD: A randomized trial. *Neurology* 2001; 57: 1687-1694.
11. Hauser R.A., Rascol O., Korczyn A.D. et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov. Disord.* 2007; 22: 2409-2417.
12. Rascol O., Korczyn A., De Deyn P.P., Lang A. Incidence of dyskinesias in a 10-year naturalistic follow-up of patients with early Parkinson's disease (PD) initially receiving ropinirole compared with L-dopa. *Mov. Disord.* 2005; 20 (Suppl. 10): S63.
13. Ahlskog J.E., Muenter M.D. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov. Disord.* 2001; 16: 448-458.

14. Antonini A., Ursino G., Calandrella D. et al. Continuous dopaminergic delivery in Parkinson's disease. *J. Neurol.* 2010; 257 (Suppl. 2): S305-S308.
15. Khor S.P., Hsu A. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Curr. Clin. Pharmacol.* 2007; 2: 234-243.
16. Nutt J.G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa. *Mov Disord.* 2008; 23 (Suppl. 3): S580-S588.
17. Hardie R.J., Lees A.J., Stern G.M. Pharmacokinetics of levodopa and motor fluctuations. *Adv. Neurol.* 1987; 45: 487-492.
18. Levodopa in Parkinson's disease: Mechanisms of action and pathophysiology of late failure. In: Jankovic J., Tolosa E. (eds) *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2002.
19. Birkmayer W., Danielyk W., Neumayer E., Riederer P. L-dopa level in plasma, primary condition for the kinetic effect. *J. Neural. Transm.* 1973; 34: 133-143.
20. Antonini A., Bondiolotti G., Natuzzi F., Bareggi S.R. Levodopa and 3-OMD levels in Parkinson patients treated with Duodopa. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2010; 20: 683-687.
21. Contin M., Riva R., Albani F., Baruzzi A. Pharmacokinetic optimisation in the treatment of Parkinson's disease. *Clin. Pharmacokinet.* 1996; 30: 463-481.
22. Grandas F., Galiano M.L., Taberner C. Risk factors for levodopa induced dyskinesias in Parkinson's disease. *J. Neurol.* 1999; 246: 1127-1133.
23. Jenner P. Pathophysiology and biochemistry of dyskinesia: Clues for the development of non-dopaminergic treatments. *J. Neurol.* 2000; 247 (Suppl 2): I143-I150.
24. Calandrella D., Antonini A. Pulsatile or continuous dopaminomimetic strategies in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2012; 18 (Suppl. 1): S120-S122.
25. Olanow W., Schapira A.H., Rascol O. Continuous dopamine-receptor stimulation in early Parkinson's disease. *Trend Neurosci.* 2000; 23 (Suppl. 10): S117-S126.
26. Jenner P., McCreary A.C., Scheller D.K. Continuous drug delivery in early- and late-stage Parkinson's disease as a strategy for avoiding dyskinesia induction and expression. *J. Neural Transm.* 2011; 118: 1691-1702.
27. Antonini A., Chaudhuri K.R., Martinez-Martin P., Odin P. Oral and infusion levodopa-based strategies for managing motor complications in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2010; 24: 119-129.
28. Yeh K.C., August T.F., Bush D.F. et al. Pharmacokinetics and bioavailability of Sinemet CR: a summary of human studies. *Neurology* 1989; 39 (11 Suppl. 2): 25-38.
29. LeWitt P.A., Nelson M.V., Berchou R.C. et al. Controlled-release carbidopa/levodopa (Sinemet 50/200 CR4): clinical and pharmacokinetic studies. *Neurology* 1989; 39 (11 Suppl. 2): 45-53.
30. Erni W., Held K. The hydrodynamically balanced system: a novel principle of controlled drug release. *Eur. Neurol.* 1987; 27 (Suppl. 1): 21-27.
31. Marion M.H., Stocchi F., Malcolm S.L., Quinn N.P., Jenner P., Marsden C.D. Single-dose studies of a slow-release preparation of levodopa and benserazide (Madopar HBS) in Parkinson's disease. *Eur. Neurol.* 1987; 27 (Suppl. 1): 54-58.
32. Dupont E., Andersen A., Boas J. et al. Sustained-release Madopar HBS compared with standard Madopar in the long-term treatment of de novo parkinsonian patients. *Acta Neurol. Scand.* 1996; 93: 14-20.
33. Stocchi F., Fabbri L., Vecsei L. et al. Clinical efficacy of a single afternoon dose of effervescent levodopa-carbidopa preparation (CHF 1512) in fluctuating Parkinson disease. *Clin. Neuropharmacol.* 2007; 30: 18-24.
34. Stocchi F., Zappia M., Dall'Armi V. et al. Melevodopa/carbidopa effervescent formulation in the treatment of motor fluctuations in advanced Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2010; 25: 1881-1887.
35. Nutt J.G., Woodward W.R., Beckner R.M. et al. Effect of peripheral catechol-O-methyltransferase inhibition on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa in parkinsonian patients. *Neurology* 1994; 44: 913-919.
36. Kaakkola S. Clinical pharmacology, therapeutic use and potential of COMT inhibitors in Parkinson's disease. *Drugs* 2000; 29: 1233-1250.
37. Schrag A. Entacapone in the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2005; 4: 366-370.
38. Dingemans J., Jorga K.M., Zurcher G. et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic interaction between the COMT inhibitor tolcapone and single-dose levodopa. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1995; 40: 253-262.
39. Napolitano A., Del Dotto P., Petrozzi L. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of l-dopa after acute and 6-week tolcapone administration in patients with Parkinson's disease. *Clin. Neuropharmacol.* 1999; 22: 24-29.
40. Limousin P., Pollak P., Pfeifen J.P. et al. Acute administration of levodopa-benserazide and tolcapone, a COMT inhibitor, in Parkinson's disease. *Clin. Neuropharmacol.* 1995; 28: 358-265.
41. Factor S.A., Molloy E.S., Feustel P.J. et al. Long-term comparative experience with tolcapone and entacapone in advanced Parkinson's disease. *Clin. Neuropharmacol.* 2001; 24: 295-299.
42. Szelenyi I. (ed). *Inhibitors of monoamine oxidase B. Pharmacology and Clinical Use in Neurodegenerative Disorders*. Basel: Birkhäuser Verlag, 1993.
43. Youdim M.B., Riederer P.F. A review of the mechanisms and role of monoamine oxidase inhibitors in Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 63: S32-S35.
44. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch. Neurol.* 2002; 59: 1937-1943.
45. Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. *Arch. Neurol.* 2005; 62: 241-248.
46. Rascol O., Brooks D.J., Melamed E. et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005; 365 (9463): 947-954.
47. Nyholm D., Nilsson Remahl A.I., Dizdar N. et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64: 216-223.
48. Mancini F., Comi C., Oeggioni G.D. et al. Prevalence and features of peripheral neuropathy in Parkinson's disease patients under different therapeutic regimens. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2013 (in press).
49. Colzi A., Turner K., Lees A.J. Continuous subcutaneous waking day apomorphine in the long term treatment of levodopa induced interdose dyskinesias in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1998; 64: 573-576.
50. Antonini A., Isaia I.U., Rodolfi G. et al. A 5-year prospective assessment of advanced Parkinson disease patients treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation. *J. Neurol.* 2011; 258: 579-585.
51. Manca D., Cossu G., Murgia D. et al. Reversible encephalopathy and axonal neuropathy in Parkinson's disease during duodopa therapy. *Mov. Disord.* 2009; 24: 2293-2294.
52. Garcia Ruiz P.J., Sesar Ignacio A., Ares Pensado B. et al. Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: a multicenter study. *Mov. Disord.* 2008; 23: 1130-1136.
53. Hardie R.J., Malcolm S.L., Lees A.J. et al. The pharmacokinetics of intravenous and oral levodopa in patients with Parkinson's disease who exhibit on-off fluctuations. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1986; 22: 429-436.
54. Juncos J.L., Mouradian M.M., Fabbri G., Serrati C., Chase T.N. Levodopa methyl ester treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 1987; 37: 1242-1245.
55. Manson A.J., Hanagasi H., Turner K. et al. Intravenous apomorphine therapy in Parkinson's disease: clinical and pharmacokinetic observations. *Brain* 2001; 124: 331-340.
56. Mao Z., Hsu A., Gupta S., Modi N.B. Population Pharmacodynamics of IPX066: An Oral Extended-Release Capsule Formulation of Carbidopa-Levodopa, and Immediate-Release Carbidopa-Levodopa in Patients With Advanced Parkinson's Disease. *J. Clin. Pharmacol.* 2013; 53: 523-523.
57. Hauser R.A., Ellenbogen A.L., Metman L.V. et al. Crossover comparison of IPX066 and a standard levodopa formulation in advanced Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2011; 26: 2246-2252.
58. Hauser R.A., Hsu A., Kell S. et al. IPX066 ADVANCE-PD investigators. Extended-release carbidopa-levodopa (IPX066) compared with immediate-release carbidopa-levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: a phase 3 randomised, double-blind trial. *Lancet Neurol.* 2013; 12: 346-356.
59. Almeida L., Soares-da-Silva P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of BIA-3-202, a novel catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibitor, during multiple-dose administration to healthy subjects. *J. Clin. Pharmacol.* 2003; 23: 1350-1360.
60. Ferreira J.J., Rascol O., Poewe W. et al. BIA-3202-202 Study Investigators. A double-blind, randomized, placebo and active-controlled study of nebicapone for the treatment of motor fluctuations in Parkinson's disease. *CNS Neurosci. Ther.* 2010; 16: 337-347.
61. Jiang C., Wan X., Jankovic J. et al. Dopaminergic properties and experimental anti-parkinsonian effects of IPX750 in rodent models of Parkinson disease. *Clin. Neuropharmacol.* 2004; 27: 63-73.
62. Yang X., Yuan W., Ren T. et al. Levodopa/benserazide-loaded biodegradable microspheres reduce dyskinesia in rats. *Neuroreport* 2010; 21: 837-840.
63. Zhou C.Q., Li S.S., Chen Z.M. et al. Rotigotine transdermal patch in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8 (7).
64. Babita K., Tiwary A.K. Transcutaneous delivery of levodopa: enhancement by fatty acid synthesis inhibition. *Mol. Pharm.* 2005; 2: 57-63.
65. Koller W., Stacy M. Other formulations and future considerations for apomorphine for subcutaneous injection therapy. *Neurology* 2004; 62 (6 Suppl. 4): S22-S24.
66. Chun I.K., Lee Y.H., Lee K.E., Gwak H.S. Design and evaluation of levodopa methyl ester intranasal delivery systems. *J. Parkinson's Dis.* 2011; 1: 101-107.
67. Grosset D., Antonini A., Canesi M. et al. Adherence to antiparkinson medication in a multicenter European study. *Mov. Disord.* 2009; 24: 826-832.
68. Antonini A., Tolosa E., Mizuno Y. et al. A reassessment of risks and benefits of dopamine agonists in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 929-937.
69. Olanow C.W., Kieburtz K., Rascol O. et al. Stalevo Reduction in Dyskinesia Evaluation in Parkinson's Disease (STRIDE-PD) Investigators. *Mov. Disord.* 2013; Apr 29.
70. Antonini A., Poewe W. Adenosine A2A receptor antagonists in Parkinson's disease: still in the running. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 748-749.

Неотложные состояния при болезни Паркинсона

О.С. Левин

Российская медицинская академия последипломного образования,
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 терапии (например, в виде непредсказуемых затяжных «выключений» или тяжелых дискинезий), психическими расстройствами (психозом, спутанностью сознания, паническими атаками, депрессией, манией, компульсивным поведением и т.д.), тяжелой 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.

Острая декомпенсация БП

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 том числе в ранние утренние часы, резко нарастали общая скованность, затруднения при изменении позы и ходьбе, тремор в руках, появлялось застывание, отмечалось болезненное сведение мышцы 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 легкая хореоформная дискинезия, которая, однако, не беспокоила пациента. Периоды «выключения» становились все более все более выраженными и затяжными. В последние 2 недели «включения» и «выключения» стали приобретать непредсказуемый характер. Принятая доза леводопы не всегда индуцировала «включение». В последние 2 дня состояние резко ухудшилось. Температура тела поднялась до 38°C, однако не отмечалось признаков воспалительных заболеваний верхних дыхательных или мочеполовых путей. Леводопы перестала оказывать видимое действие, значительно выросли 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 ($11\ 000$ в $1\ \text{мм}^3$), 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 растворенном 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 2 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 – $\frac{3}{4}$ таб 5 раз в день, амантадин, 400 мг/сут.

Под острой декомпенсацией БП 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, корректируется приемом очередной дозы препарата леводопы или иного противопаркинсонического средства. Декомпенсация, даже в тяжелых случаях, — потенциально обратимое состояние, хотя далеко не во всех случаях пациент возвращается к прежней клинической картине. 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 чаще всего 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, прием 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 нейродегенеративных и нейровоспалительных 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 проходят 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. Из-за нарушения глотания утрачивается способность пить или принимать пищу, что вызывает истощение, усугубляет нарушения водно-электролитного баланса, создает угрозу аспирационной пневмонии.

Наиболее ранним симптомом декомпенсации может быть гипертермия: температура тела может повышаться до 40°C, изредка выше. Повышение температуры выше 38°C без явных признаков инфекции у пациента с БП всегда должно настораживать в отношении возможной декомпенсации. Практически облигатным 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 появляются повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) в крови и лейкоцитоз, биомаркеры нейровоспалительного процесса, однако СОЭ обычно остается в пределах нормы.

В 4–10% случаев тяжелой декомпенсации развивается летальный исход, который может быть связан с выраженными вегетативными нарушениями и соматическими осложнениями (кардиальной патологией, аспирационной пневмонией, тромбоэмболией легочной 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 причин 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 голеней, 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 растворенном 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].

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 которым спустя 9 месяцев был добавлен препарат леводопы, доза которого постепенно увеличивалась от 150 до 750 мг/сут в возрастающей дозе. В последние 2 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, 3 месяца назад к ней был добавлен агонист дофаминовых рецепторов прамипексол 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 том числе 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 лекарства, 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 3 недель, после чего клозапин был отменен. Выписан в удовлетворительном состоянии, продолжает прием препарата леводопы (мадопар 250 – ¼ 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 все 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, ущерба, ревности или супружеской неверности. Бредовые переживания могут приводить к суицидальным попыткам. В тяжелых случаях развивается делирий с возбуждением, спутанностью сознания, дезориентацией, расстройством внимания, нарушением ритма сна и бодрствования, вегетативной активацией [6, 7].

В подавляющем в 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 (легочной или мочевого), 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:

- устранение провоцирующих факторов (инфекции, метаболических расстройств и т.д.);
- коррекция схемы противопаркинсонической терапии;
- назначение атипичных нейролептиков;
- 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 – селегилин – амантадин – агонист дофаминовых рецепторов – ингибитор КОМТ [22]. Однако этот порядок может быть изменен в каждом конкретном случае с учетом 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 препарата леводопы, что сопряжено с риском нарастания двигательного дефекта [17, 22].

В тяжелых 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 ондансетрона, 12–24 мг/сут.

Антипсихотической активностью при БП обладают также ингибиторы холинэстеразы (ривастигмин, галантамин и др.), однако их антипсихотический эффект проявляется более медленно, 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 удается 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, пирацетама).

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

Тревожное расстройство

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 привел к значительному регрессу двигательного дефекта. Однако спустя 1,5 года появились первые признаки «истощения конца дозы». Длительность действия разовой дозы препарата леводопы постепенно снизилась до 2 часов. Со временем быстрота и размах колебаний между периодами «включения» и «выключения» нарастал, появились легкие 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 сердечно-сосудистой системы не выявили патологии. В один из дней на фоне привычных симптомов периода «выключения» у пациентки резко усилились одышка и боли в грудной клетке, появились сердцебиение и ощущение приближающейся неминуемой смерти. Состояние продолжалось в течение 3 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 легких. При тщательном расспросе выяснено, что в 20-летнем возрасте на фоне психологического стресса у больной трижды отмечались панические атаки. С помощью приема леводопы в растворимом виде (мадопар Д) состояние больной удалось нормализовать в течение 1,5 ч. Проведена коррекция схемы лечения с целью уменьшения моторных флуктуаций и дискинезий: снижена разовая доза леводопы и увеличено число ее приемов (пациентка стала принимать таблетки мадопара 250 — 3 раза в день и 2 капсулы мадопара ГСС на ночь), предписано принимать препарат леводопы строго натощак (не менее чем через 2 часа после последнего приема пищи и за час до очередного приема 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 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 2–3 ч, что приводит к усилению симптомов паркинсонизма в утренние часы или к моменту приема 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 все 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 nigrostriарных нейронов [3, 10, 12, 24]. Когда численность оставшихся дофаминергических нейронов снижается до 10% от исходной, происходит качественный сдвиг в функционировании nigrostriарной системы, так как утрачивается способность nigrostriарных 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 nigrostriарных нейронов приводит к тому, что содержание дофамина в мозге попадает в непосредственную зависимость от уровня леводопа в крови, который в силу фармакокинетических особенностей препарата, подвержен значительным колебаниям [3, 11].

Сразу после приема леводопы весь образовавшийся из нее 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 еще 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 улучшаются 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, ознобopodobным 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 1–2 часов. Тем не менее, переживания пациентов, в частности страх смерти может быть весьма интенсивным и, если атака затягивается, то нередко служит поводом за обращением за неотложной помощью. Лечение должно включать меры, направленные на достижение «включения» (прием мадопара Д в растворенном виде), применение анксиолитиков (клоназепам, алпразолам, лоразепам), 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 приема 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 тяжелых случаях можно прибегнуть к ежечасному приему леводопы в растворенном виде (если раствор готовится заранее, следует добавить аскорбиновую кислоту, которая предупреждает окисление леводопы и улучшает ее 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 приемы у данного конкретного пациента могут не сработать, и от врача потребуются поиск новых приемов 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 тяжелых случаях больные не могут оставаться в покое ни одной минуты, но при этом бывают не в состоянии самостоятельно двигаться, что придает 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-мозговой травмой 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, тромбоемболией легочной 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. Ее 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 тяжелым и может быть даже безнадежным, им часто удается оказать реальную помощь.

Литература

1. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М.: МЕДпресс, 1999.
2. Левин О.С. Клинико-нейропсихологические и нейровизуализационные аспекты дифференциальной диагностики паркинсонизма. Автореф. дис.докт. мед. наук. М., 2003.
3. Левин О.С. Развитие моторных флуктуаций у больных с различными стадиями болезни Паркинсона. Атмосфера. Нервные болезни 2005; 1: 10-16.
4. Левин О.С. О рациональном применении леводопы у больных болезнью Паркинсона. Трудный пациент 2006; 7.
5. Левин О.С. Феноменология и лечения декомпенсации болезни Паркинсона. Неврол. журн. 2007; 1: 8-15.
6. Левин О.С., Смоленцева И.Г. Немоторные проявления болезни Паркинсона. М., 2007.
7. Левин О.С., Смоленцева И.Г., Наймушина Т.В. Психотические расстройства при болезни Паркинсона: клинико-нейропсихологическое исследование. Неврол. журн. 2002; 5: 21-28.
8. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М., 2006.
9. Протокол ведения больных. Болезнь Паркинсона. Проблемы стандартизации в здравоохранении 2005; 3: 74-166.
10. Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С. (ред.) Экстрапирамидные расстройства. М.: МЕДпресс-информ, 2002.
11. Шток В.Н., Фёдорова Н.В. Лечение паркинсонизма. М., 1997.
12. Яхно Н.Н. Современные подходы к лекарственному лечению болезни Паркинсона.// Клин. фармакол. и терапия 1994; 3-4: 92-97.
13. Comella C.L., Goetz C.G. Akathisia in Parkinson's disease. Mov. Disord. 1994; 9: 545-549.
14. Goetz C.G., Fan W., Leurgans S. Treating mild hallucinations with neuroleptics: Impact on long-term progression. Neurology 2007; Suppl. 1: S33.002 (A207).
15. Factor S.A., Santiago A. Parkinsonism-Hyperpyrexia syndrome in Parkinson disease. In: Current Clinical Neurology. Movement Disorders Emergencies: Diagnosis and Treatment (Eds. S.J.Frucht, S.Fahn). Totowa: Humana Press Inc., 2005: 29-40.
16. Factor S.A., Molho E.S., Podskalny G.D. et al. Parkinson's disease: Drug-induced psychiatric states. Adv. Neurol. 1995; 65: 115-138.
17. Fahn S. Medical treatment of Parkinson's disease. J. Neurol. 1998; 245: 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; 15: 201-211.
19. Hely M.A., Morris J.G., Reid W.G. et al. Sydney multicenter study of Parkinson's disease. Mov. Disord. 2005; 20: 190-199.
20. Hillen M.E., Sage J.I. Nonmotor fluctuations in patients with Parkinson's disease. Neurology 1996; 47: 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; 87: 14-18.
22. Horstnik 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; 13: 1186-1202.
23. Mizuno Y., Takubo H., Mizuta E., Kuno S. Malignant syndrome in Parkinson's disease: concept and review of the literature. Parkinsonism Relat. Disord. 2003; 9: S3-S9.
24. Olanow C.W., Agid Y., Mizuno Y. et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current controversies. Mov. Disord. 2004; 19: 997-1005.
25. Onofri M., Thomas A. Acute akinesia in Parkinson's disease. Neurology 2005; 64: 1162-1169.
26. Pfeiffer R.F., Bodis-Wollner I. (eds). Parkinson disease and nonmotor dysfunction. Totowa: Humana Press, 2005.
27. Pfeiffer R.F., Sucha E.L.»On-off» induced lethal hyperthermia. Mov. Disord. 1989; 4: 338-341.
28. Quinn N.P. Classification of fluctuations in patients with Parkinson's disease. Neurology 1998; 51: S.25-S29.
29. Woodford H., Walker R. Emergency hospital admissions in idiopathic Parkinson's disease. Mov. Disord. 2005; 20: 1104-1108.

Двигательные осложнения длительной леводопа-терапии и подходы к их коррекции

Е.А. Катунина, Н.В. Титова

*Российский Национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова (Москва)*

После 40 лет успешного клинического применения леводопа остается наиболее эффективным симптоматическим средством для лечения болезни Паркинсона (БП). Все пациенты с БП для поддержания двигательной активности рано или поздно начинают получать леводопу. Однако хроническое применение леводопы (в меньшей степени хроническое применение дофаминовых агонистов) ассоциируется с развитием моторных осложнений у большинства больных. Частота развития моторных осложнений, вызванных леводопой, варьирует в широких пределах – от 9 до 80%. Частым проявлением колебаний моторной активности на фоне леводопы являются лекарственные дискинезии. Впервые на возможность развития лекарственных дискинезий указал Cotzias после проведения исследования с внутривенным введением леводопы в 1967 году. Надо отметить, что в более ранних работах частота развития лекарственных дискинезий была значительно выше (81% после 12 месяцев леводопатерапии) по сравнению с результатами последних исследований (17% после 12 месяцев терапии), что, вероятнее всего, связано с использованием высоких среднесуточных доз на начальных этапах применения леводопы [1]. Риск развития лекарственных дискинезий увеличивается при раннем возрасте дебюта заболевания, высоком уровне суточной дозы леводопы и большей продолжительности ее приема. Ряд исследователей отмечают, что факторами риска лекарственных дискинезий являются женский пол и низкая масса тела [2]. Раннее начало БП значительно чаще ассоциируется с развитием лекарственных дискинезий. Так, 5-летний риск леводопа-индуцированных дискинезий у пациентов с началом заболевания в возрасте от 40 до 59 лет составляет 50%, а у пациентов старше 70 лет – 16% [3]. Высокая суточная доза леводопы значительно повышает риск развития лекарственных дискинезий. В исследовании ELLDOPA у пациентов, получавших леводопу в суточной дозе 150 мг, к концу 40-недельного исследования дискинезии развились у 3% больных (как в группе плацебо), тогда как при приеме 600 мг/сут – в 16% случаев. Недавно опубликованные результаты 12-летнего наблюдения за больными, получавшими леводопу, показали, что длительное поддержание низкой (600 мг/сут и ниже) суточной дозы леводопы и медленный темп титрации позволяют сдерживать развитие лекарственных дискинезий (через 12 мес. дискинезии развились менее чем у 15% пациентов) (4).

Наличие нигральной дегенерации – обязательное условие для развития лекарственных дискинезий. Степень потери дофаминергических нейронов напрямую коррелирует с выраженностью леводопа-индуцированных дискинезий. В эксперименте было показано, что изменение моторного ответа на леводопу проявляется при гибели более 90% нигростриарных нейронов [5]. Леводопа-индуцированные дискинезии – исключительная клиническая особенность больных БП. У больных с дофа-зависимой дистонией и сохранными нигростриарными терминалями длительный прием леводопы не сопровождается развитием дискинезий. Снижение количества дофамин-продуцирующих нейронов черной субстанции приводит к ускорению обмена дофамина в оставшихся клетках и его пульсирующему выбросу в синаптическую щель. Кроме того, в переработке поступающий извне леводопа все большее участие принимают недофаминергические нейроны, например, серотониновые, лишенные буферного механизма. Все это приводит к тому, что уровень дофамина в синаптической щели меняется критически, вызывая нерегулярную стимуляцию постсинаптических структур. Фармакокинетические особенности поступающей извне леводопы также способствуют колебанию уровня дофамина в базальных ганглиях. Короткий период полураспада (90 мин) приводит к быстрому нарастанию концентрации нейротрансмиттера непосредственно после приема дофасодержащего препарата. С течением заболевания синтез дофамина становится все более зависим от введенной извне леводопы. Пульсирующая стимуляция постсинаптических рецепторов вызывает вторичные изменения в генах и синтезе белка, сопровождается увеличением образования энкефалинов, динорфина, которые в свою очередь нарушают активность стриопалидарных кругов и формируют патологический паттерн нейрональной активности, лежащий в основе дискинезии.

Классическая патофизиологическая модель развития дискинезии при БП основывается на дисбалансе активности прямого и непрямого дофаминергических путей. Нейроны непрямого пути проецируются на наружный сегмент бледного шара и образуют синапсы с ГАМК-ергическими нейронами, которые проецируются на субталамическое ядро и глутаматергические нейроны внутреннего членика бледного шара и компактной части

черной субстанции. Активация D2-рецепторов непрямого пути способствует снижению активирующих влияний субталамического ядра и повышению тормозной активности внутреннего сегмента бледного шара и компактной части черной субстанции, которые в свою очередь растормаживают активирующие действие таламуса на моторные зоны коры. В результате гиперактивность моторных зон реализуется в виде избыточных движений. О важной роли субталамического ядра свидетельствует тот факт, что его повреждение (инсульт, травма) индуцирует развитие гиперкинезов — гемихореи, гемибаллизма. Субталамотомия у пациентов с БП может способствовать развитию дискинезии, механизм развития которой аналогичен триггерному воздействию леводопы. Активация D1-нейронов прямого пути дополнительно способствует усилению активирующих влияний со стороны таламуса на двигательные отделы коры. Изменение электрофизиологической активности моторной и префронтальной коры отмечено в целом ряде исследований [6, 7]. По-видимому, положительный эффект транскраниальной магнитной стимуляции, воздействующей на моторную зону коры, связан именно с этим [8, 9]. В последние годы отмечено, что в патогенез леводопа-индуцированных дискинезий могут быть вовлечены также мозжечковые пути [10].

В недавно проведенных исследованиях с использованием воксель-морфометрии было обнаружено увеличение объема серого вещества в нижних отделах лобной коры у больных с дискинезиями. Эти отделы фронтальной коры имеют широкие ассоциативные связи с моторной и премоторной областями, а также с базальными ганглиями и субталамическим ядром. Изменение объема серого вещества связано с нейробиологическим эффектом леводопы, что подтверждается в исследовании Salgado-Pineda, показавшего увеличение объема серого вещества у здоровых добровольцев через неделю приема леводопы [11]. Это доказывает, что леводопа может вызывать активацию механизмов нейрональной пластичности и приводить к ремодулированию нейрональных контактов и путей [12].

Большое значение в механизмах развития лекарственных дискинезий уделяется глутаматергической гипотезе. Целый ряд экспериментальных и клинических исследований показал, что глутаматергические кортикостриарные проекции могут играть важнейшую роль в запуске механизмов развития лекарственных дискинезий, стимулируя механизмы патологической синаптической пластичности на кортико-стриарном уровне [13–15]. Гиперактивация субталамического ядра является важнейшим звеном развития, как симптомов паркинсонизма, так и лекарственных дискинезий. Изменения глутаматергической нейротрансмиссии было отмечено в стриатуме и лобной коре у больных с дискинезиями по сравнению с пациентами без дискинезий [16]. Клиническая эффективность блокаторов глутаматных рецепторов — амантадинов в отношении лекарственных дискинезий также подтверждает важность глутаматергических механизмов.

В последние годы в генезе развития дискинезий внимание привлекают изменения серотонинергической системы. Было отмечено, что даже при условии полной дофаминергической денервации назначение леводопы дает значимый моторный эффект с развитием дискинезий. Это связано с альтернативным путем декарбоксирования леводопы в серотониновых нейронах. Однако у этих нейронов отсутствует система обратной связи для тонкого регулирования синаптического уровня дофамина. Как следствие, дофамин выделяется в синаптическую щель бесконтрольно, что также приводит к пульсирующей стимуляции постсинаптических дофаминовых рецепторов. Предполагается, что серотониновые нейроны участвуют в высвобождении дофамина также и на ранних стадиях заболевания, когда такой их вклад может быть даже полезным. При этом еще сохранившиеся дофаминергические терминалы могут выполнять функцию буфера для дофамина, образовавшегося в серотониновых клетках, и предотвращать чрезмерную стимуляцию дофаминовых рецепторов [17]. В поддержку этой точки зрения, недавно было показано, что у крыс с интактными дофаминовыми нейронами выключение серотониновых волокон приводит к 30% снижению высвобождения дофамина, образуемого из леводопы [18].

Кроме того, Rylander с соавт. впервые показали, что леводопа индуцирует спраунтинг серотониновых аксонов с увеличением синаптических связей и оказывает влияние на механизмы выделения дофамина [19]. Надо отметить, что нижние отделы лобной доли (изменение морфологии которой у больных с дискинезиями описано выше) имеют серотонинергическую иннервацию. Изменения в лобной коре выявлены у пациентов с психиатрическими заболеваниями. Известно, что длительная терапия психотропными препаратами вызывает изменения в дофаминергических рецепторах (повышение числа D2-рецепторов и гиперсенситизация D1-рецепторов) и сопровождается структурными изменениями в головном мозге. Морфологические исследования головного мозга пациентов, длительное время получавших галоперидол, выявили уменьшение объема, массы мозга и увеличение объема желудочков [20, 21]. Вместе с тем, у больных с дистонией, развившейся на фоне применения нейролептиков, в префронтальной области были обнаружены такие же изменения, как и у больных БП с леводопа-индуцированными дискинезиями [22]. Это говорит о том, что явления патологической нейропластичности могут быть индуцированы не только леводопой, но и приемом нейролептиков.

Снижение функционирования серотониновых нейронов можно обеспечить воздействием на серотониновые ауторецепторы с помощью селективных агонистов. Так, в нескольких работах было продемонстрировано уменьшение леводопа-индуцированных дискинезий при использовании селективных агонистов 5-HT₁-рецепторов

[23–28]. Кроме того, совместное введение агонистов 5-НТ1А- и 5-НТ1В-рецепторов (8-ОНДРАТ и СР-94253, соответственно) на моделях паркинсонизма у крыс вызывало синергетическое действие по уменьшению дискинезий [23]. Важно, что этот же эффект был достигнут и на модели МРТР-индуцированного паркинсонизма у макак [28]. Комбинирование других агонистов 5-НТ1А- и 5-НТ1В-рецепторов (эльтопразина и анпиртолина) давали такие же результаты [29, 30]. В поддержку пресинаптического действия агонистов 5-НТ1А- и 5-НТ1В-рецепторов говорит тот факт, что дозы, которые могут полностью подавить леводопа-индуцированные дискинезии, являются недостаточными для подавления дискинезий, вызванных прямым агонистом дофаминовых рецепторов апоморфином [29, 31]. Однако известно, что 5-НТ1А- и 5-НТ1В-рецепторы также находятся и на постсинаптической мембране, и их активация приводит к снижению глутамата в стриатуме и высвобождению ГАМК [32, 33], что обеспечивает антидискинетический эффект, а также уменьшение апоморфин-вызванных дискинезий при использовании высоких доз [27]. В недавнем исследовании на крысах с симптомами паркинсонизма назначение непосредственного предшественника серотонина 5-гидрокситриптофана (5-НТР) давало уменьшение дискинезий, что частично опосредовано активацией серотониновых ауторецепторов, а частично – перемещением дофамина из серотониновых пузырьков в связи с повышением экзогенного серотонина [34]. Еще более поразительные результаты на моделях паркинсонизма были получены с использованием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), например, циталопрама или флуоксетина [35, 36], которые, как известно, оказывают свое антидепрессивное действие за счет увеличения синаптического уровня серотонина. В этих исследованиях авторы наблюдали полное подавление леводопа-индуцированных дискинезий при относительно низких дозах препаратов, в то время как антагонист 5-НТ1-рецепторов противодействовал этому эффекту, что подтверждает роль активации серотониновых ауторецепторов в механизмах антидискинетического эффекта СИОЗС. Несмотря на то, что клинических данных, абсолютно подтверждающих участие системы серотонина в появлении дискинезий, пока недостаточно, в настоящее время активно ведутся работы по изучению влияния агонистов 5-НТ1-рецепторов на леводопа-индуцированные дискинезии у пациентов с БП.

Лекарственные дискинезии принято разделять на дискинезии «пика дозы» или периода «включения», дискинезии периода «выключения» и двуфазные дискинезии. Чаще всего встречаются дискинезии «пика дозы», время развития которых совпадает с высокой концентрацией леводопы в плазме и редукцией основных симптомов паркинсонизма. Как правило, они представлены хореоформным гиперкинезом в мышцах лица, шеи, туловища и верхних конечностей. У некоторых пациентов дискинезии сопровождают весь период «включения».

Двуфазные дискинезии появляются в начале и в конце действия каждой дозы леводопы, но исчезают в период ее максимального эффекта. Проявляются повторными, медленными стереотипными движениями, преимущественно в нижних конечностях, часто совпадающими с частотой тремора (4 Гц) в верхних конечностях. В тяжелых случаях гиперкинез может носить баллистический характер. У части пациентов гиперкинез наиболее интенсивно проявляется во время ходьбы, имеет причудливый характер и вызывает значительные нарушения походки. Дистонические позы также описаны при двуфазных дискинезиях, но встречаются реже. В отличие от дискинезии «пика дозы» двуфазные дискинезии не уменьшаются при снижении дозы леводопы и могут даже уменьшаться при увеличении дозы.

Дистонии периода «выключения» характеризуются развитием фиксированных, болезненных патологических поз и наиболее часто наблюдается в стопах, но дистонии могут носить сегментарный или генерализованный характер. Чаще наблюдаются в утренние часы на фоне низкой концентрации леводопы в плазме. Дистонии периода «выключения» корригируются приемом очередной дозы леводопы.

У одного пациента могут наблюдаться комбинации различных видов дискинезий на протяжении всего цикла действия леводопы. Дискинезии могут быть вызваны не только приемом леводопы, но и агонистов дофаминовых рецепторов. Развитие дискинезий также описано у пациентов с трансплантацией в головной мозг фетальных клеток.

Для коррекции лекарственных дискинезий используют несколько подходов:

- превентивное назначение агонистов дофаминовых рецепторов на ранних стадиях заболевания и откладывание сроков назначения леводопы, особенно у молодых пациентов;
- использование умеренных среднесуточных доз леводопы;
- симптоматическая терапия с использованием антидискинетических средств;
- хирургическое лечение.

В проведенных в последние годы многолетних контролируемых исследованиях было показано, что частота развития лекарственных дискинезий при начале лечения с монотерапии агонистами дофаминовых рецепторов и последующим присоединением по мере необходимости леводопы была достоверно ниже, чем при начале лечения с леводопы. Результаты сравнительных двойных слепых исследований с прамипексолом и ропиниролом однозначно показали, что в долгосрочной перспективе риск развития дискинезий был в 1,5–2 раза ниже, чем в группе леводопы [37, 38]. Вместе с тем всеми авторами подчеркивается, что у большинства пациентов монотерапия аго-

нистами дофаминовых рецепторов требует усиления в виде присоединения леводопы для адекватной коррекции симптомов паркинсонизма. Добавление же леводопы сразу же повышает риск развития моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий.

При развившейся дискинезии «пика дозы» следует снизить разовую дозу леводопы и увеличить число приемов, чтобы снизить пиковую концентрацию препарата. С этой же целью можно рекомендовать прием леводопы вместе с пищей, что удлинит период ее всасывания в желудочно-кишечном тракте. Другим вариантом коррекции дискинезий «пика дозы» является снижение суточной дозы леводопы и добавление агонистов дофаминовых рецепторов. При дискинезиях «пика дозы» следует избегать назначения ингибиторов КОМТ, в том числе комбинации леводопа-карбидопа-энтакапон (Сталево). Согласно результатам исследования STRIDE-PD у больных, получавших комбинацию леводопы, карбидопы и энтакапона, дискинезии развивались быстрее и чаще, чем у пациентов, принимавших стандартный препарат леводопы [39].

Выраженным антидискинетическим действием обладают амантадины. Механизм антидискинетического действия амантадинов связан с блокадой NMDA-рецепторов. Внутривенное введение амантадин-сульфата (ПК-Мерц) в двойном слепом перекрестном исследовании на протяжении 5 недель уменьшало выраженность леводопа-индуцированных дискинезий на 50% [40]. Liginger и соавт. показали, что пероральный прием амантадин-сульфата также уменьшает выраженность дискинезий, спровоцированных леводопой, на 50% по сравнению с плацебо [41]. Аналогичные результаты были получены в целом ряде других исследований [42, 43]. Более того, отмена амантадина у больных, получавших его в течение 1 года, способствовала быстрому развитию дискинезий. Возможно, что антидискинетический эффект амантадина реализуется на уровне субталамического ядра, так как амантадин оказался неэффективен в отношении дискинезий, развившихся после субталамотомии [44].

В нескольких исследованиях выявлен антидискинетический эффект у мемантина [45, 46]. В настоящее время активно проводятся экспериментальные и отдельные клинические исследования по эффективности применения селективных блокаторов глутаматных рецепторов — постсинаптических ионотропных рецепторов (AMPA и NMDA, подтип NR2B), постсинаптических метаботропных рецепторов (mGLU), а также агонистов пресинаптических ингибиторов mGLU рецепторов. Обнадеживающие клинические результаты были получены в отношении метаботропного антагониста глутаматных рецепторов AFQ056. Двухразовый прием препарата по 100 мг достоверно уменьшал выраженность дискинезий по сравнению с группой плацебо [47]. Попытки внедрения в клиническую практику селективных антагонистов глутаматных рецепторов связаны со стремлением уменьшить количество побочных явлений (прежде всего, влияние на психическую сферу), свойственных амантадинам.

Низкие дозы атипичных нейролептиков, таких как клозапин, также могут быть использованы для коррекции леводопа-индуцированных дискинезий. Механизм действия клозапина не совсем ясен. Его связывают с комбинированным воздействием на дофаминовые рецепторы D1, D2, D4 и серотониновые 5HT₂-рецепторы. В небольшом открытом исследовании было выявлено значительное снижение дискинезий на протяжении 4-месячного периода исследования [48]. В другом большом, двойном, плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 10 недель клозапин уменьшал время дискинезии периода «включения» с 5,68±0,66 до 3,98±0,57 часов [49]. Однако назначение клозапина лимитируется его седативным эффектом, а также необходимостью мониторинга анализов крови из-за риска развития агранулоцитоза. Есть отдельные исследования по рисперидону, оланзапину, кветиапину. Вместе с тем назначение нейролептиков может вызвать ухудшение симптомов паркинсонизма.

Для коррекции дистоний периода «выключения» используют комбинации леводопы с ингибиторами КОМТ, MAO, агонистами дофаминовых рецепторов или увеличивают кратность приема леводопы. Растворимая форма леводопы может быть использована для быстрого устранения утренней дистонии. Дополнительно могут быть назначены миорелаксанты и холинолитики.

Наиболее трудны для коррекции двуфазные дискинезии. С этой целью чаще всего увеличивают дозу и кратность приема леводопы. Однако медикаментозная коррекция двуфазных дискинезий, как правило, является неудовлетворительной, что заставляет прибегать к хирургическим способам лечения.

Лечение грубых леводопа-индуцированных дискинезий является наиболее частым показанием для стереотаксической хирургии. Во второй половине 90-х годов прошлого века было опубликовано много работ, показавших хорошие результаты аблативных (разрушающих) методик: в частности, односторонней паллидотомии с выраженным эффектом уменьшения контралатеральных дискинезий. В 2003 году были получены результаты первого рандомизированного проспективного контролируемого исследования, сравнивавшего паллидотомию и оптимизированную лекарственную терапию. Через 6 месяцев среднее значение улучшения дискинезий (по секции «Дискинезии» IV части шкалы UPDRS) в группе хирургического лечения было на уровне 45%, в то время как в группе лекарственной терапии отмечалось ухудшение дискинезий на 8%. При этом уменьшение дискинезий было отмечено у всех пациентов после паллидотомии, а у двух третей — полное их исчезновение на контралатеральной стороне (на ипсилатеральной стороне также происходило уменьшение дискинезий на 36%). Однако это

не позволяло уменьшить эквивалентную суточную дозу леводопы [50]. Длительное наблюдение за пациентами показало, что полученный положительный эффект в отношении дискинезий остается стабильным даже через 10 лет после вмешательства [51, 52].

После внедрения в клиническую практику глубокой стимуляции мозга (DBS) эта методика заняла центральное место в стереотаксической хирургии при лечении пациентов с леводопа-индуцированными дискинезиями при БП. Хотя надо отметить, что разрушающие операции в настоящее время остаются в качестве альтернативы, когда по каким-либо причинам (техническим, организационным, экономическим, предпочтениям пациентов) DBS невозможна. Сильными сторонами DBS, особенно когда требуется двустороннее вмешательство, являются отсутствие разрушения ткани мозга и возможность программировать стимулятор по многим параметрам для достижения лучшего терапевтического эффекта и минимизации побочных эффектов. В случае БП с дискинезиями электроды чаще всего помещают в одну из двух мишеней: внутренний сегмент бледного шара (GPi) или субталамическое ядро (STN) [53]. В 2001 году было проведено первое двойное слепое исследование с перекрестным дизайном, оценившее результаты GPi- и STN-стимуляции. Оно показало, что обе методики дают значительное уменьшение дискинезий (на 58% в группе STN и на 66% в группе GPi). Однако уменьшение эквивалентной дозы леводопы было более выраженным при стимуляции STN (в среднем, на 60%) [54]. Несмотря на некоторое ухудшение моторных симптомов с течением времени при стимуляции GPi и STN, эффект по уменьшению дискинезий сохранялся более 5 лет [55, 56].

Механизмы, лежащие в основе антидискинетического эффекта DBS, до конца не изучены. Считается, что, кроме восстановления нормальных взаимоотношений между базальными ганглиями, большое значение имеет изменение пластичности: десенситизация нейрональных путей как прямой эффект длительной непрерывной стимуляции.

Литература

1. Parkinson's Study Group. Impact of deprenyl and tocopherol treatment on Parkinson's disease in DATATOP patients requiring levodopa. *Parkinson Study Group. Ann. Neurol.* 1996; 39: 37-45.
2. Wolters E., Baumann C. *Parkinson Disease and other Movement Disorders.* University Press, 2014.
3. Kumar N., Van Gerpen J.A., Bower J.H. et al. Levodopa-dyskinesia incidence by age of Parkinson's disease onset. *Mov. Disord.* 2005; 20: 342-344.
4. Rajput A.H. Factors predictive of the development of levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2014; 29: 3.
5. Metman L.V., Mouradian M.M. Levodopa therapy of Parkinson's disease and associated long-term motor response complications. In: *Parkinson's Disease. The treatment options* (eds. P. Le Witt, W. Oertel), 1999: 117-140.
6. Rascol O., Sabatini U., Brefel C. et al. Cortical motor reactivation in parkinsonian patient with levodopa-induced peak-dosed dyskinesia. *Brain* 1998; 121: 527-533.
7. Brooks D.J., Piccini P., Turjanski N., Samuel I.M. Neuroimaging of dyskinesia. *Ann. Neurol.* 2000; 47: 154-158.
8. Koch G., Brusa L., Caltagirone C. et al. rTMS of supplementary motor area modulates therapy-induced dyskinesias in Parkinson disease. *Neurology* 2005; 65: 623-625.
9. Koch G. rTMS effects on levodopa induced dyskinesias in Parkinson's disease patients: searching for effective cortical targets. *Restor. Neurol. Neurosci.* 2010; 28: 561-568.
10. Kishore A., Popa T., Balachandran A. et al. Cerebellar sensory processing alterations impact motorcortical plasticity in Parkinson's disease: clues from dyskinetic patients. *Cereb. Cortex* 2013. doi:10.1093/cercor/bht058.
11. Salgado-Pineda P., Delaveau P., Falcon C., Blin O. Brain T1 intensity changes after levodopa administration in healthy subjects: a voxel-based morphometry study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2006; 62: 546-551.
12. Cerasa A., Fasano A. Maladaptive plasticity in levodopa-induced dyskinesias and tardive dyskinesias: old and new insights on the effects of dopamine receptor pharmacology. *Mov. Disord.* 2014; 5: 1-4.
13. Picconi B., Pisani A., Barone I. et al. Pathological synaptic plasticity in the striatum: implications for Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 2005; 26: 779-783.
14. Sgambato-Faure V., Cenci M.A. Glutamatergic mechanisms in the dyskinesias induced by pharmacological dopamine replacement and deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *Prog. Neurobiol.* 2011; 96: 69-86.
15. Cenci M.A., Konradi C. Maladaptive striatal plasticity in L-DOPA-induced dyskinesia. *Prog. Brain Res.* 2012; 183: 209-233.
16. Ahmed I., Bose S.K., Pavese N. et al. Glutamate NMDA receptor dysregulation in Parkinson's disease with dyskinesias. *Brain* 2011; 134: 979-986.
17. Carta M., Bezard E. Contribution of pre-synaptic mechanisms to L-DOPA-induced dyskinesia. *Neuroscience* 2011; 198: 245-251.
18. Nevalainen N., AfBjerkén S., Gerhardt G.A., Stromberg I. Serotonergic nerve fibers in L-DOPA-derived dopamine release and dyskinesia. *Neuroscience* 2013; 260: 73-86.
19. Rylander D., Parent M., O'Sullivan S.S. et al. Maladaptive plasticity of serotonin in axon terminals in levodopa-induced dyskinesia. *Ann. Neurol.* 2010; 68: 619-628.
20. Pakkenberg B. Post-mortem study of chronic schizophrenic brains. *Br. J. Psychiatry* 1987; 151: 744-752.
21. Heckers S. Neuropathology of schizophrenia: cortex, thalamus, basal ganglia, and neurotransmitter-specific projection systems. *Schizophr. Bull.* 1997; 23: 403-421.
22. Li C.T., Chou K.H., Su T.P. et al. Gray matter abnormalities in schizophrenia patients with tardive dyskinesia: a magnetic resonance imaging voxel-based morphometry study. *PLoS One* 2013; 8(8).
23. Carta M., Carlsson T., Kirik D., Bjorklund A. Dopamine released from 5-HT terminals is the cause of L-DOPA-induced dyskinesia in hemiparkinsonian rats. *Brain* 2007; 130: 1819-1833.
24. Eskow K.L., Dupre K.B., Barnum C.J. et al. The role of the dorsal raphe nucleus in the development, expression, and treatment of L-dopa-induced dyskinesia in hemiparkinsonian rats. *Synapse* 2009; 63: 610-620.
25. Bibbiani F., Oh J.D., Chase T.N. Serotonin 5-HT1A agonist improves motor complications in rodent and primate parkinsonian models. *Neurology* 2001; 57: 1829-1834.
26. Eskow K.L., Gupta V., Alam S. et al. The partial 5-HT(1A) agonist buspirone reduces the expression and development of L-DOPA-induced dyskinesia in rats and improves L-DOPA efficacy. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2007; 87: 306-314.
27. Munoz A., Carlsson T., Tronci E. et al. Serotonin neuron-dependent and -independent reduction of dyskinesia by 5-HT1A and 5-HT1B receptor agonists in the rat Parkinson model. *Exp. Neurol.* 2009; 219: 298-307.
28. Munoz A., Li Q., Gardoni F. et al. Combined 5-HT1A and 5-HT1B receptor agonists for the treatment of L-DOPA-induced dyskinesia. *Brain* 2008; 131: 3380-3394.
29. Bezard E., Munoz A., Tronci E. et al. Anti-dyskinetic effect of anipriline in animal models of L-DOPA-induced dyskinesia. *Neurosci. Res.* 2013; 77: 242-246.
30. Bezard E., Tronci E., Pioli E.Y. et al. Study of the antidyskinetic effect of eltopazine in animal models of levodopa-induced dyskinesia. *Mov. Disord.* 2013; 28: 1088-1096.
31. Iderberg H., Rylander D., Bimpisidis Z., Cenci M.A. Modulating mGluR5 and 5-HT1A/1B receptors to treat L-DOPA-induced dyskinesia: effects of combined treatment and possible mechanisms of action. *Exp. Neurol.* 2013; 250: 116-124.
32. Dupre K.B., Eskow K.L., Barnum C.J., Bishop C. Striatal 5-HT1A receptor stimulation reduces D1 receptor-induced dyskinesia and improves movement in the hemiparkinsonian rat. *Neuropharmacology* 2008; 55: 1321-1328.
33. Dupre K.B., Ostock C.Y., Eskow Jaunars J.K.L. et al. Local modulation of striatal glutamate efflux by serotonin 1A receptor stimulation in dyskinetic, hemiparkinsonian rats. *Exp. Neurol.* 2011; 229: 288-299.
34. Tronci E., Lisci C., Stancampiano R. et al. 5-Hydroxy-tryptophan for the treatment of L-DOPA-induced dyskinesia in the rat Parkinson's disease model. *Neurobiol. Dis.* 2013; 60: 108-114.
35. Bishop C., George J.A., Buchta W. et al. Serotonin transporter inhibition attenuates L-DOPA-induced dyskinesia without compromising L-DOPA efficacy in hemiparkinsonian rats. *Eur. J. Neurosci.* 2012; 36: 2839-2848.
36. Conti M.M., Ostock C.Y., Lindenberg D. et al. Effects of prolonged selective serotonin reuptake inhibition on the development and expression of L-DOPA-induced dyskinesia in hemiparkinsonian rats. *Neuropharmacology* 2014; 77: 1-8.
37. Rascol O., Brooks D.J., Korczyn A.D. et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *New Engl. J. Med.* 2000; 342: 1484-1491.
38. Holloway R. A randomized controlled trial comparing pramipexole with levodopa in early Parkinson's disease: design and methods of the CALM-PD study. *Clin. Neuropharmacol.* 2000; 23: 34-44.
39. Stocchi F., Rascol O., Kieburtz K. et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson's disease: STRIDE-PD study. *Ann. Neurol.* 2010; 68: 18-27.
40. Del Dotto P., Pavese N., Gambaccini G. et al. Intravenous amantadine improves levodopa-induced dyskinesias: an acute double-blind placebo-controlled study. *Mov. Disord.* 2001; 16: 515-520.
41. Lugging E., Wenning G.K., Bosch S., Poewe W. Beneficial effects of amantadine on L-dopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2000; 15: 873-878.

42. Snow B.J., Macdonald L., Meauley D., Wallis W. The effect of amantadine on levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin. Neuropharmacol.* 2000; 23: 82-85.
43. Thomas A., Iacono D., Luciano A.L. et al. Duration of amantadine benefit on dyskinesia of severe Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004; 75: 141-143.
44. Merello M., Perez-Lloret S., Antico J., Obeso J.A. Dyskinesias induced by subthalamotomy in Parkinson's disease are unresponsive to amantadine. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2006; 77: 172-174.
45. Lökk J. Memantine can relieve certain symptoms in Parkinson's disease. *Lakartidningen* 2004; 101: 2003-2006.
46. Varanese S., Howard J., Di Rocco A. NMDA antagonist memantine improves levodopa-induced dyskinesias and "on-off" phenomena in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2010; 25: 508-510.
47. Picconi B., Calabresi P. Targeting metabotropic glutamate receptors as a new strategy against levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease? *Mov. Disord.* 2014; 3.
48. Pierelli F., Adipietro A., Soldati G. et al. Low dosage clozapine effects on L-dopa induced dyskinesias in parkinsonian patients. *Acta Neurol. Scand.* 1998; 97: 295-299.
49. Durif F., Deilly B., Galitzky M. et al. Clozapine improves dyskinesias in Parkinson disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2004; 62: 381-388.
50. Vitek J.L., Bakay R.A., Freeman A. et al. Randomized trial of pallidotomy versus medical therapy for Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 2003; 53: 558-569.
51. Kleiner-Fisman G., Lozano A., Moro E., Poon Y.Y., Lang A.E. Long-term effect of unilateral pallidotomy on levodopa-induced dyskinesia. *Mov. Disord.* 2010; 25: 1496-1498.
52. Hariz M.I., Bergenheim A.T. A 10-year follow-up review of patients who underwent Leksell's posteroventral pallidotomy for Parkinson disease. *J. Neurosurg.* 2001; 94: 552-558.
53. Terzic D., Abosch A. Update on deep brain stimulation for Parkinson's disease. *J. Neurosurg Sci.* 2011; 56: 267-277.
54. Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group X. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 956-963.
55. Volkmann J., Allert N., Voges J. et al. Long-term results of bilateral pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 2004; 55: 871-875.
56. Schapbach W.M., Chastan N., Welter M.L. et al. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5 year follow up. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1640-1644.

Взгляд клинического фармаколога на возможности фармакотерапии болезни Паркинсона с использованием ротиготина — трансдермального пластыря

С.К. Зырянов

Российский Национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
(Москва)

Разработка новых лекарственных средств для лечения болезни Паркинсона (БП) идет по двум основным направлениям: во-первых, создание новых молекул с тропностью и избирательностью по отношению к рецепторам, имеющим значение в патогенезе БП, с улучшенными фармакокинетическими свойствами и меньшим количеством побочных эффектов. Во-вторых, внедрение новых лекарственных форм, повышающих эффективность, переносимость и комплаентность использования уже известных молекул, таких как, дуоденальный гель, помпа и пластырь трансдермальный (ПТ).

Как результат, недавно в арсенале невролога появился новый препарат из группы агонистов дофаминовых рецепторов — ротиготин, выпускающийся в форме ПТ.

Ротиготин взаимодействует со всеми (D1–D5) дофаминовыми рецепторами с преобладанием тропности к D3. По сравнению с дофамином ротиготин в 2600 раз сильнее в отношении D3 рецепторов и примерно в 30 раз сильнее в отношении остальных подтипов дофаминовых рецепторов. Среди прочих рецепторов ротиготин продемонстрировал аффинность к α -адренергическим (α 2B) и серотониновым (5HT1A) рецепторам. Эти взаимодействия (антагонизм к α 2B и агонизм к 5HT1A) могут также вносить свой вклад в эффективность ротиготина, особенно в отношении дискинезий, антидепрессивного эффекта и прогрессирования заболевания (нейропротекция), однако в этой области необходимы дальнейшие исследования. Ротиготин не активен в отношении 5HT2B рецепторов [1], что характерно для неэрголиновых агонистов дофаминовых рецепторов. Это говорит о низком риске развития фиброза при применении ротиготина [2].

История практического использования трансдермальных форм доставки лекарственных средств началась в 1979 году, когда в США был одобрен к использованию пластырь со скополамином для лечения морской болезни [3]. Сейчас в мире имеется уже более 20 лекарственных веществ для терапии разных нозологий в форме пластыря.

Ротиготин (Ньюпро®) на данный момент является единственным препаратом в форме ПТ для лечения БП. Среди разных типов ПТ наиболее часто используются матриксные системы, в которых лекарственное средство растворено в адгезивном слое, непосредственно соприкасающемся с кожей. Современные технологии производства пластырей позволяют делать их тонкими и комфортными для ношения [4].

ПТ с ротиготином представляет собой матриксную систему, состоящую из трех слоев (рисунок 1):

- эластичной основы, с одной стороны полностью покрытой самоклеящейся матрицей, содержащей активное вещество;
- самоклеящейся непрозрачной бесцветной матрицы, содержащей активное вещество;
- прозрачной защитной пленки, которая удаляется перед наклеиванием.

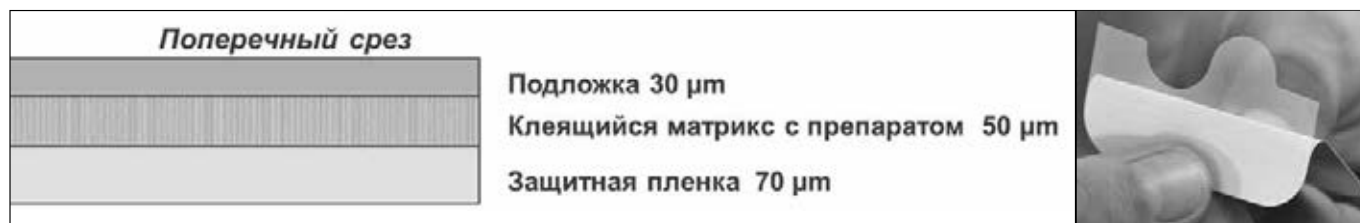


Рисунок 1. Структура пластыря с ротиготином [5].



Рисунок 2. Схема высвобождения ротиготина из трансдермального пластыря. Адаптировано из Pfeiffer R. Neurology, 2005. Сокращения: RI: ротиготин в виде свободного основания; RH⁺: протонированная форма ротиготина; RI (дисс.): ротиготин, диссоциированный в силиконовый матрикс



Рисунок 3. Пути проникновения ротиготина из пластыря через кожу. Адаптировано из Pfeiffer R. Neurology, 2005. Сокращения: RI: ротиготин в виде свободного основания; RH⁺: протонированная форма ротиготина.

Кожа представляет собой основной барьер, который преодолевает препарат на пути из ПТ в системное кровообращение. Движущей силой является разность концентраций ротиготина в пластыре и в кровотоке, где ее можно считать ничтожно малой по сравнению с концентрацией в ПТ, а сам транспорт препарата описывается в терминах процесса простой диффузии (рисунок 2) [6].

Пластырь высвобождает действующее вещество равномерно в течение 24 часов, которое проникает через кожу транскеллюлярным, интеркеллюлярным, фолликулярным и эккриновым путями благодаря наличию у ротиготина как липофильных, так и гидрофильных свойств (рисунок 3) [6].

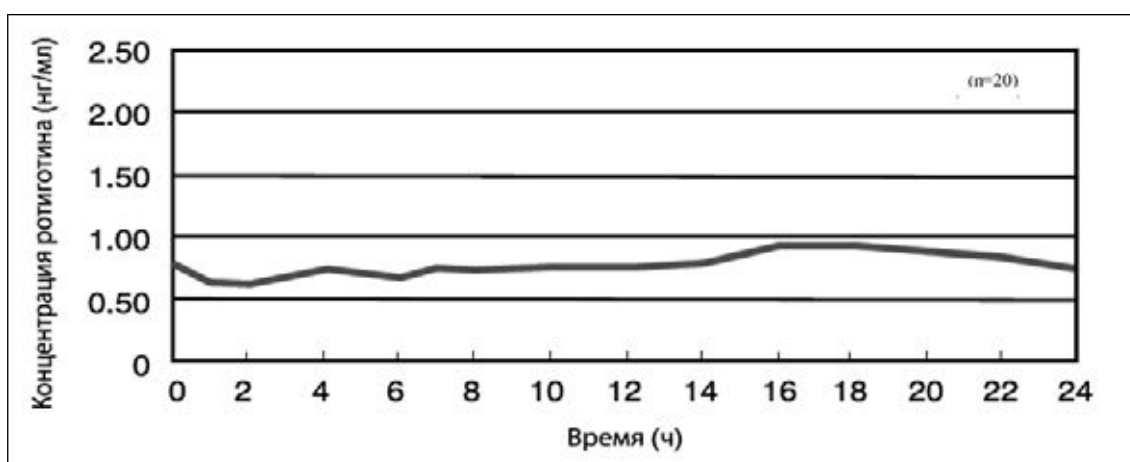


Рисунок 4. Концентрация ротиготина в плазме крови на протяжении 24 часов. Адаптировано из Elshoff J.P., 2012 [5]. На графике представлена концентрация при нанесении пластыря на область живота.

В сравнении с пероральным назначением трансдермальная доставка лекарственных веществ имеет ряд существенных преимуществ.

ПТ принадлежит к новому поколению лекарственных форм, в которых используется технология контролируемого высвобождения, основанная на том, что лекарственные вещества непрерывно подается в организм со скоростью, создающей в кровотоке постоянный уровень терапевтической концентрации. В отличие от этого, уровень концентрации лекарственного вещества при использовании пероральных лекарственных форм имеет пики. Таким образом, при использовании ПТ обеспечивается постоянная концентрация препарата в крови, без колебаний концентрации и связанных с этим побочных эффектов.

После аппликации пластыря, ротигодин непрерывно высвобождается и абсорбируется через кожу. Равновесные концентрации ротигодина достигаются через 1–2 дня после аппликации ПТ и поддерживаются в течение 24 ч в пределах тех же значений при однократном ежедневном применении ПТ [5].

Примерно 45% ротигодина высвобождается из ПТ за 24 ч. Абсолютная биодоступность ротигодина при трансдермальном применении составляет около 37% [5]. Каждый день следует приклеивать пластырь на другой участок кожи. Чередование участков аппликации ПТ может сопровождаться суточными колебаниями концентрации ротигодина в плазме крови. Различия в биодоступности ротигодина составляют от 2% (между бедром и боковой поверхностью туловища) до 41% (между плечом и бедром). Однако клинической значимости это не имеет [5].

Таблица 1. Фармакокинетика ПТ с ротигодином [7].

Параметр	Все пациенты	< 65 лет	≥ 65 лет	мужчины	женщины
AUC _{ss} (нг/мл*ч)	19,62	19,79	19,47	18,64	20,76
C _{max, ss} (нг/мл)	1,35	1,38	1,32	1,25	1,46
C _{ave, ss} (нг/мл)	0,84	0,84	0,83	0,79	0,88
T _{max, ss} (ч)	16	18	15	16	16
Колебания концентрации на максимуме и в конце периода дозирования, %	104,6	107,4	101,8	102,3	107,1

Примечание: AUC_{ss} – площадь под фармакокинетической кривой (Area Under the Curve); C_{max, ss} – максимальная стационарная концентрация в плазме; C_{ave, ss} – средняя стационарная концентрация в плазме; T_{max} – время наступления максимальной концентрации; ss – стационарные условия, реализующиеся при повторяющемся введении препарата в одинаковой дозе с одним и тем же интервалом дозирования. В таблице представлены средние геометрические значения либо медиана для T_{max}.

Площадь под фармакокинетической кривой отражает количество вещества, поступившего в кровь после однократного введения препарата, и изменение концентрации активного вещества в плазме или сыворотке крови во времени. При линейности кинетики препарата в организме величина AUC пропорциональна общему количеству (дозе) препарата, попавшего в системный кровоток. Время достижения максимальной концентрации лекарственного вещества в крови – показатель, который отражает скорость поступления препарата в системный кровоток и скорость наступления терапевтического эффекта. При линейной зависимости «концентрация- эффект» позволяет оценить время наступления максимального эффекта препарата [8].

Средние колебания концентрации ротигодина в течение 24 ч (на максимуме и в конце периода дозирования) были 104,6%; таким образом, отсутствуют значимые колебания концентрации в течение суток [7]. Фармакокинетика ротигодина линейная [6].

Индивидуальная фармакокинетика ротигодина стабильна. Отсутствуют значимые различия по фармакокинетике в разных возрастных группах и в зависимости от пола (таблица 1). Необходимость коррекции дозы ротигодина в зависимости от пола, массы тела и возраста пациента отсутствует [7].

Таким образом, трансдермальный способ доставки ротигодина обеспечивает равномерную концентрацию препарата в плазме в течение длительного времени в пределах «терапевтического окна».

Особую актуальность обеспечение постоянной концентрации препарата в системном кровотоке приобретает в свете существующей концепции постоянной дофаминергической стимуляции в терапии БП. На поздней стадии БП при длительной терапии леводопой закономерно развитие осложнений в виде дискинезий и флуктуаций, обусловленных нефизиологическим пульсирующим режимом стимуляции стриарных постсинаптических дофаминовых рецепторов в условиях прогрессирующей гибели дофаминергических нейронов среднего мозга. Реализация на практике концепции постоянной дофаминергической стимуляции в настоящее время считается ключевой в преодолении существующих ограничений хронического применения леводопа-содержащих препаратов [9]. Добавление ротигодина к терапии поздних стадий БП у пациентов с моторными осложнениями приводило

к значимому уменьшению длительности периода «выключения» и увеличению периода «включения без инвалидирующих дискинезий» по сравнению с плацебо [10]. У пациентов, принимавших ротигодин, вероятность пробуждения в период «включения без дискинезий» была выше более чем в 2 раза по сравнению с плацебо [11]. По данным наблюдательного проспективного открытого исследования, проведенного в Германии, добавление ротигодина к имеющейся терапии БП, привело к снижению суточной дозы препаратов леводопы на 87 мг (18,9%) у 47,6% пациентов при сохранении адекватного симптоматического контроля [12].

Использование препаратов, обеспечивающих постоянную дофаминергическую стимуляцию в стартовой терапии пациентов с БП, уменьшает риск развития моторных осложнений. В нескольких проспективных, двойных слепых исследованиях сравнивалось время развития моторных осложнений у ранее не леченных (*de novo*) пациентов с БП, которым были назначены либо стандартные пероральные препараты леводопы либо пролонгированные агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) [13]. Эти исследования продемонстрировали, что время появления дискинезий и/или феномена «изнашивания дозы» было значимо отсрочено у пациентов, получавших в стартовой терапии пролонгированные АДР, даже с учетом того, что все пациенты могли получать при необходимости дополнительную терапию леводопой в открытую фазу. Новые формы выпуска АДР, в том числе трансдермальный пластырь, являются препаратами выбора на ранних стадиях БП для обеспечения постоянной дофаминергической стимуляции и удобны в использовании [14]. В 6-летнем исследовании ротигодина, который был назначен пациентам с ранними стадиями БП, в большинстве случаев (83%) дискинезии развивались после начала терапии препаратами леводопы [15].

Еще одной актуальной проблемой применения пероральных препаратов при БП является снижение концентрации препарата в ночные и ранние утренние часы, что приводит к возвращению симптомов в указанное время. Неадекватный контроль над двигательными симптомами БП в ночное время является значимым фактором в нарушениях ночного сна, в связи с чем терапевтические стратегии, обеспечивающие постоянный противопаркинсонический эффект препаратов, продемонстрировали позитивный эффект на сон [16]. Эти данные подтверждаются результатами исследования RECOVER (Randomized Evaluation of the 24-hour-COVERage: Efficacy of Rotigotine; рандомизированный анализ 24 часового действия: эффективность ротигодина) [17]. Исследование проводилось в 12 странах и в нем приняли участие 287 пациентов с БП (как с ранней, так и с поздней стадиями заболевания), имевшие неудовлетворительный контроль утренних моторных симптомов. Это было первое крупное рандомизированное двойное слепое клиническое исследование при БП, в котором влияние препарата на двигательные функции в ранние утренние часы и сон выступало как основной показатель эффективности. Первичные показатели эффективности в отношении утренних моторных симптомов и ночного сна оценивались по Унифицированной рейтинговой шкале БП (Unified parkinson's disease Rating Scale, UPDRS), часть III (исследование моторной функции до утреннего приема препарата) и по модифицированной шкале оценки сна при БП (Parkinson's disease Sleep Scale, PDSS-2). В конце исследования у пациентов, получавших ротигодин, было отмечено достоверное улучшение двигательных функций в ранние утренние часы до приема каких-либо препаратов по сравнению с показателями группы плацебо ($p = 0,0002$) для III части шкалы UPDRS. В группе активного лечения также наблюдалось достоверное улучшение по сравнению с плацебо качества ночного сна по шкале PDSS 2, $p < 0,0001$. Кроме того, на фоне применения ротигодина было отмечено более выраженное улучшение по шкале ночной акинезии, дистонии и крампи (-1,2 балл в группе ротигодина по сравнению со снижением на 0,7 баллов в группе плацебо; $p=0,030$). В конце периода поддерживающего лечения было отмечено достоверное улучшение качества жизни по шкале PDQ-8 в группе ротигодина по сравнению с плацебо (-6,9 баллов для ротигодина по сравнению с -1,2 баллами для плацебо; $p=0,0002$). Таким образом, в исследовании RECOVER были продемонстрированы клинические преимущества непрерывного введения ротигодина, так как эффект от его применения поддерживался на протяжении всей ночи и следующего утра, что приводило к значительному улучшению самочувствия в начале нового дня, одного из самых тяжелых промежутков времени для пациентов с БП [16].

Еще одним преимуществом использования трансдермальных лекарственных форм в сравнении с пероральными является отсутствие инактивации или снижения активности лекарства в результате «эффекта первого прохождения» через печень, желудочного, кишечного и печеночного метаболизма [18] и минимизация рисков развития гастроинтестинальных побочных реакций. Также следует отметить, что дисфункция желудочно-кишечного тракта является одной из наиболее частых немоторных симптомов БП и включает в себя дисфагию, гастропарез (либо замедление опорожнения желудка), нарушение кишечной перистальтики и другие проявления [19].

По данным проведенного систематического обзора распространенность у пациентов с БП такого симптома, как замедленное опорожнение желудка, составляет 70–100% [20]. Замедленное опорожнение желудка и, соответственно, замедленное поступление в кишечник таблетированного лекарственного вещества, может привести к нестабильному ответу на пероральный препарат, развитию флуктуаций [19]. Поскольку ротигодин из ПТ абсорбируется через кожу, влияние приема пищи и состояния желудочно-кишечного тракта на клинические характеристики ротигодина маловероятно [5].

Количество поступившего из ПТ в организм ЛВ регулируется площадью наклеиваемого пластыря. В настоящее время ни один другой путь введения не обеспечивает такого простого регулирования дозы ЛВ [21]. В настоящее время имеются пластыри с ротиготином размером или 10 см², 20 см², 30 см² или 40 см², высвобождающие соответственно 2, 4, 6 и 8 мг действующего вещества в течение суток. В таблице 2 представлены результаты исследований высвобождаемых доз ротиготина при использовании одного пластыря или комбинации 2 пластырей с участием здоровых добровольцев и пациентов с ранней стадией БП [7]. Одну и ту же дозу ротиготина можно получить использованием одного пластыря или комбинацией соответственно меньших пластырей (в сумме высвобождающих ту же дозу).

Таблица 2. Средние дозы ротиготина при использовании одного пластыря либо нескольких пластырей меньшего размера (суммарно той же площадью, что и один большой пластырь). Адаптировано из Elshoff J.P. et al. Clin Therap. 2012 [7].

Пластырь (-ри)	Число пациентов	Общее содержание ротиготина в пластыре (-рях), мг	Актуальная доза ротиготина, мг	Высвобождаемая из пластыря доза ротиготина, %
1X15см ²	40	6,75	3,5	51,9
1X5см ² +1X10см ²	40	6,75	3,48	51,5
2X20см ²	36	18	7,72	42,9
1X40см ²	36	18	7,13	39,6

Начальная доза ротиготина составляет 2 мг/24 ч. С учетом индивидуальной переносимости и терапевтической эффективности дозу еженедельно повышают на 2 мг/24 ч до достижения эффективной дозы или до максимальной дозы 8 мг/24 ч. Для большинства пациентов эффективная доза составляет 6 мг/24 ч или 8 мг/24 ч, которая достигается в течение 3-4 недель. Максимальная доза составляет 8 мг/24 ч [5].

У пациентов на поздних стадиях БП при появлении нестабильного терапевтического эффекта лечение начинают с дозы препарата 4 мг/24 ч, еженедельно повышая ее на 2 мг/24 ч до достижения эффективной дозы или до максимальной дозы – 16 мг/24 ч. Для большинства пациентов этой группы эффективная доза достигается через 3-7 недель и составляет 8–16 мг/24 ч [5].

Препарат ротиготин (Ньюпро®) применяется 1 раз в день, путем наклеивания пластыря на чистый сухой неповрежденный участок кожи живота, передней и наружной поверхности бедер, боковой поверхности туловища, плеча и прилегающим к нему участкам.

Возможность применения ПТ с ротиготином один раз в день является значимым фактором в приверженности пациентов к лечению. Очевидно, что даже тщательно подобранная терапия не будет эффективной, если пациент не принимает препарата должным образом [3]. В тоже время врач принимает терапевтические решения исходя из предположения, что пациент следует назначенной ранее схемы терапии. Поэтому кажущаяся недостаточная эффективность лечения из-за не выявленной некомплаентности пациента может приводить к увеличению дозы, добавлению другого препарата и даже пересмотру диагноза. В результате нередко возникает разочарованность в возможностях лечения, как у пациента, так и у врача. Кроме того, нерегулярный прием дофаминергических препаратов способствует пульсирующей дофаминергической стимуляции, которая играет значимую роль в развитии моторных флуктуаций [22]. Немаловажен и экономический аспект влияния недостаточной приверженности на стоимость терапии: по данным исследования, проведенного в США, средняя стоимость годового лечения (всех затрат) комплаентного пациента с БП была на \$7,451 меньше, чем некомплаентного ($p < 0,0001$) [23].

В исследовании Leopold (2005) было выявлено, что 51% пациентов с БП пропускают, как минимум, одну дозу лекарственного средства в неделю на протяжении месяца, 80% больных нарушают время приема доз, как минимум, раз в неделю [24]. Причинами нарушения приема препаратов могут быть забывчивость или депрессия пациента, сложная схема терапии, нежелание принимать лекарства из-за незначительной выраженности симптомов заболевания, наличия побочных реакций, недостаточной эффективности [22]. Приверженность снижается пропорционально кратности приема препаратов. По данным систематического обзора [25], при однократном приеме препарата комплаентность в среднем составляет 79% по сравнению с 51% при необходимости приема 4 раза в сутки. Лечение БП часто представляет собой сложную схему, когда необходимо принимать несколько препаратов, каждый со своей кратностью. В среднем получает пациент для БП 3,2 таблетки на ранней стадии, 9,9 таблеток – на поздней стадии [26]. Доказанная эффективность Ньюпро® и его благоприятный профиль переносимости делают ПТ оптимальной лекарственной формой у пациентов с БП. По данным одного из исследований [27], 61% пациентов наиболее предпочтительной формой лекарственного препарата для лечения БП указали пластырь, 27% – таблетки, 9% – капсулы, 2% – сироп и 1% – назальный спрей.

Очевидно, что возможность однократного применения ПТ с ротиготином, простота в объяснении пациенту врачом схемы приема, возможность комбинированной терапии без увеличения количества принимаемых таблеток, удобство для пациента являются факторами высокой приверженности лечению ротиготином [23]. По результатам опроса 943 пациентов с БП, получавших ротиготин, 97,3% пациентов ежедневно приклеивали ПТ с ротиготином, 94,4% – соблюдали время приклеивания [28].

Эффективность и переносимость ротиготина для лечения пациентов с БП была подтверждена результатами рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований: тремя исследованиями на ранних стадиях БП и двумя – на поздних. Согласно последним европейским рекомендациям (EFNS/MDS-ES guidelines, 2013), ротиготин эффективен для: симптоматического контроля паркинсонизма на ранней стадии БП (степень доказательности класс I, уровень A), симптоматического контроля паркинсонизма при добавлении к леводопе в поздней стадии БП (степень доказательности класс I), контроля двигательных флуктуаций в поздней стадии БП (степень доказательности класс I) и улучшает качества сна при БП [29].

Ротиготин обладает благоприятным профилем переносимости для всех пациентов; независимо от возраста, профиль нежелательных явлений сопоставим с профилем, установленным для других агонистов дофаминовых рецепторов [10, 30]. На рисунке 5 представлены данные о нежелательных реакциях в прямых сравнительных плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях ротиготина с ропиниролом (исследование SP 513) и прамипексолом (SP 515) [31].

На фоне применения препарата Ньюпро® наиболее часто (более чем у 10% пациентов) наблюдаются тошнота, рвота, реакции со стороны кожи в местах наложения пластыря, сонливость, головокружение, головная боль [5].

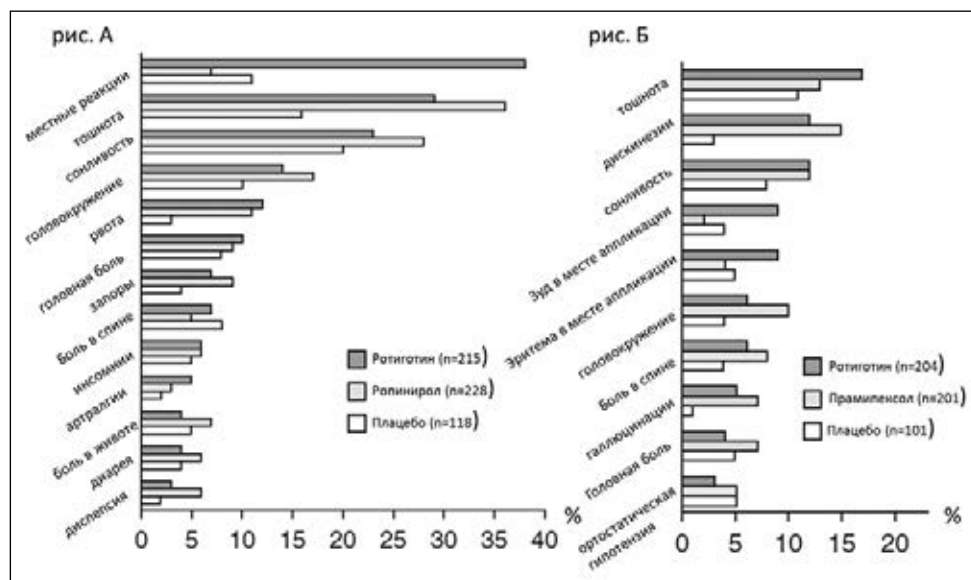


Рисунок 5. Переносимость ротиготина у пациентов с БП по данным сравнительных, плацебо-контролируемых исследований. Представлены нежелательные явления с частотой $\geq 5\%$. Частота нежелательных явлений дана: А – по данным рандомизированного контролируемого исследования ранней стадии БП – SP 513; Б – по данным рандомизированного контролируемого исследования поздней стадии БП – SP 515. Адаптировано из Sanford M, et al. CNS Drugs. 2011.

Вывод: Использование трансдермального пластыря для обеспечения постоянной доставки препарата и практической реализации концепции постоянной дофаминергической стимуляции является наиболее оптимальной стратегией с получением стабильного, предсказуемого симптоматического улучшения БП и улучшения качества жизни пациентов.

Ротиготин является инновационным противопаркинсоническим препаратом с трансдермальным способом доставки, при котором поддерживается стабильный уровень препарата в плазме крови на протяжении 24 часов. Ротиготин обладает клинически подтвержденной эффективностью, как на ранних, так и на поздних стадиях БП, он улучшает качество жизни пациентов с БП и имеет благоприятный профиль переносимости. Удобство применения и высокая приверженность пациентов к терапии ротиготином является значимым преимуществом препарата и важным фактором успеха в лечении БП.

Литература

- Scheller et al., The in vitro receptor profile of rotigotine: a new agent for the treatment of Parkinson's disease. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2009; 379: 73-86;
- Zanettini R. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 39-46.
- Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin. Ther.* 2001; 23: 1296-1310.
- Wokovich A.M. Transdermal drug delivery system (TDDS) adhesion a sacrificial safety, efficacy and quality attribute. *Eur. J. Pharm. Biopharm* 2006; 64: 1-8.
- Инструкция по препарату Ньюпро® Пер.№ ЛП 001489.
- Pfeiffer R. A promising new technology for Parkinson's disease. *Neurology* 2005; 65: S6-S10.
- Elshoff J.P. et al. Steady-state plasma concentration profile of transdermal rotigotine: An integrated analysis of three, open-label, randomized, phase I multiple dose studies. *Clin. Ther.* 2012; 34: 966-978.
- Белоусов Ю.Б. и соавт. Клиническая фармакокинетика, 2005.
- Stocchi F., Olanow C.W. Continuous dopaminergic stimulation in early and advanced Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 62: 23-27.
- Zhou et al. Rotigotine transdermal patch in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2013; 8: e69738.
- Giladi N., Fichtner A., Poewe W. et al. Rotigotine transdermal system for control of early morning motor impairment and sleep disturbances in patients with Parkinson's disease. *J. Neural. Transm.* 2010; 117: 1395-1399.
- Ceballos-Baumann A., Hack H.J. Rotigotine transdermal patch in combination therapy for Parkinson's disease — observations in routine clinical practice. *Curr. Med. Res. Opin.* 2011; 27: 1899-1905.
- Horstin M. et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society European Section. 1. Early (uncomplicated) Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13: 1170-1185.
- Stocchi F. The Concept of continuous dopaminergic stimulation: what we should consider when starting Parkinson's disease treatment. *Neurodegener. Dis.* 2010; 7: 213-215.
- Elmer L.W., Surmann E., Borojerdi B. et al. Long-term safety and tolerability of rotigotine transdermal system in patients with early-stage idiopathic Parkinson's disease: a prospective, open-label extension study. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2012; 18: 488-493.
- Chaudhuri K.R., Pal S., Bridgman K., Trenkwalder C. Achieving 24-hour control of Parkinson's disease symptoms: use of objective measures to improve nocturnal disability. *Eur. Neurol.* 2001; 46 (Suppl. 1): 3-10.
- Trenkwalder C. et al. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Mov. Disord.* 2011; 26: 90-99.
- Кривошеев С.А., Девяткина И.А., Демина Н.Б. Апликационные лекарственные формы: пластыри: учебн. Пособие (под общ. ред. В.А. Быкова). М.: МАКС Пресс, 2005.
- Makaroff L., Gunn A., Gervasoni C., Richey F. Gastrointestinal disorders in Parkinson's disease: prevalence and health outcomes in a US claims database. *J. Parkinson's Dis.* 2011; 1: 65-74.
- Heetun Z.S., Quigley E.M. Gastroparesis and Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2012; 18: 433-440.
- Белоусов Ю.Б. Трансдермальные терапевтические системы. *Качественная клиническая практика* 2001; 1: 2-7.
- Grosset K.A., Reid J.L., Grosset D.G. Medicine-taking behavior: implications of suboptimal compliance in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2005; 20: 1397-1404.
- Richey F.F. et al. Compliance with pharmacotherapy and direct healthcare costs in patients with Parkinson's disease: a retrospective claims database analysis. *Appl. Health Econ. Health Policy* 2013; 11: 395-406.
- Leopold N.A. Drug adherence in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2004; 19: 513-517.
- Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23: 1296-1310.
- Fargel M. Treatment of Parkinson's disease: a survey of patients and neurologists. *Clin. Drug Invest.* 2007; 27: 207-218.
- Fargel M. et al. Treatment of Parkinson's disease: a survey of patients and neurologists. *Clin. Drug Investig.* 2007; 27: 207-218.
- Schnitzler A. High compliance with rotigotine transdermal patch in the treatment of idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2010; 16: 513-516.
- Ferreira et al. EFNS/MDS-ES guidelines. *Eur. J. Neurol.* 2013; 20: 5-15.
- Oertel W. et al. Treatment of patients with early and advanced Parkinson's disease with rotigotine transdermal system: Age-relationship to safety and tolerability. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2013; 19: 37-42.
- Sanford M. et al. Rotigotine transdermal patch: a review of its use in the treatment of Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2011; 25: 699-719.

Роль ингибитора МАО-В разагилина в лечении болезни Паркинсона

О.С. Левин

*Российская медицинская академия последипломного образования;
Центр экстрапиримидных заболеваний (Москва)*

Болезнь Паркинсона (БП) — хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, преимущественно связанное с дегенерацией дофаминергических нейронов черной субстанции и проявляющееся сочетанием гипокинезии с ригидностью, тремором покоя, постуральной неустойчивостью, психическими и вегетативными расстройствами [1, 4]. Хотя существующие средства лечения болезни Паркинсона (БП), имеющие преимущественно симптоматическое действие, уменьшают выраженность основных двигательных проявлений заболевания и даже позволяют отсрочить наступление инвалидизации и летального исхода, они не способны предотвратить наступление поздних стадий заболевания с их многочисленными как моторными, так и немоторными проблемами, плохо поддающимися коррекции. В связи с этим крайне актуален поиск новых средств, способных замедлить прогрессирование заболевания на его ранней стадии, а также средств, способствующих более эффективной коррекции проявлений поздней стадии заболевания. Одним из сравнительно недавно появившихся препаратов, помогающих решать проблемы на разных стадиях БП, явился ингибитор моноаминоксидазы типа В нового поколения разагилин (азилект).

Механизм действия ингибиторов МАО при болезни Паркинсона

Моноаминоксидаза (МАО) является ключевым ферментом метаболизма моноаминов и, следовательно, играет важную роль в функционировании моноаминергических систем и служит мишенью для нейропсихотропных средств. МАО типа А в основном обеспечивает окислительное дезаминирование норадреналина и серотонина. МАО-В метаболизирует в основном фенилэтиламин, но не действует на норадреналин и серотонин. Тирамин и дофамин примерно в одинаковой степени метаболизируются обеими формами МАО [32]. Блокаторы МАО-А применяются преимущественно для лечения депрессии и тревоги, тогда селективные ингибиторы МАО-В применяются главным образом для лечения БП. Механизм действия ингибиторов МАО-В заключается в торможении распада дофамина, который в частности выделился в синапс, что приводит к усилению дофаминергической передачи. При БП, а также с возрастом активность МАО-В повышается, что может являться основанием для применения этого класса средств. В эксперименте было показано, что ингибитор МАО-В повышает продукцию дофамина после приема леводопы и способствует усилению его высвобождения, таким образом, он может усиливать эффект леводопы [32].

Первым селективным ингибитором МАО типа В, который стал применяться при БП, был селегилин. В 1970–80-х годах он довольно широко использовался в клинической практике, особенно в связи с предположением о его нейропротективном эффекте [5]. Однако нейропротективный эффект селегилина в исследовании DATATOR подтвердить не удалось, а симптоматический эффект оказался небольшим, особенно при моторных флуктуациях. В связи с появлением более эффективных средств, таких как современные агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) или ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ), а также в связи с относительно частыми побочными эффектами, особенно у пожилых, препарат в клинической практике последние годы применялся сравнительно редко [21, 30, 32]. Согласно современным рекомендациям по лечению поздних стадий БП, не обнаружено достаточных данных, которые бы подтверждали эффективность селегилина у больных с моторными флуктуациями [15, 20].

Разагилин — селективный необратимый ингибитор МАО-В второго поколения, который блокирует данный фермент примерно в 5–10 раз сильнее селегилина [8, 32]. По химической структуре он представляет собой N-пропаргил-1-(R)аминоиндан. Хотя разагилин имеет тот же механизм действия, что и селегилин, при его метаболизме не образуется метамфетамин, с которым связана значительная часть побочных эффектов селегилина [25, 32]. Более того, основной метаболит разагилина — аминоиндан — улучшает двигательные и когнитивные функции в экспериментальных моделях и может таким образом усиливать эффект основного препарата.

Клиническая эффективность и безопасность разагилина (азилекта) были тщательно изучены в серии крупных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследованиях (TEMPO, PRESTO, LARGO, ADAGIO),

которые продемонстрировали способность препарата уменьшать выраженность основных симптомов паркинсонизма у больных БП с различными стадиями заболевания [22, 24, 27, 31].

Применение разагилина на ранней стадии болезни Паркинсона

Первым крупным контролируемым клиническим испытанием разагилина на ранней стадии БП явилось исследование TEMPO, включавшее 404 больных. Исследование показало, что разагилин в дозе 1 мг и 2 мг в сутки уменьшает выраженность симптомов паркинсонизма, снижая оценку по Унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона (UPDRS) соответственно на 4,2 и 3,5 балла, однако к концу 6-го месяца состояние пациентов вернулось к исходному состоянию [4]. Вслед за 6-месячной плацебо-контролируемой фазой исследования проводилась открытая фаза. К концу года наблюдения оценка по UPDRS повысилась по сравнению с исходным уровнем во всех группах; однако пациенты, принимавшие в течение года разагилин в дозе 1 мг, имели оценку на 1,8 баллов ниже, чем пациенты, принимавшие препарат в дозе 2 мг только последние 6 месяцев, а пациенты, принимавшие в течение года разагилин в дозе 2 мг – на 2,3 балла ниже, чем те пациенты, которые принимали эту дозу препарата только последние 6 месяцев (рисунок 1).

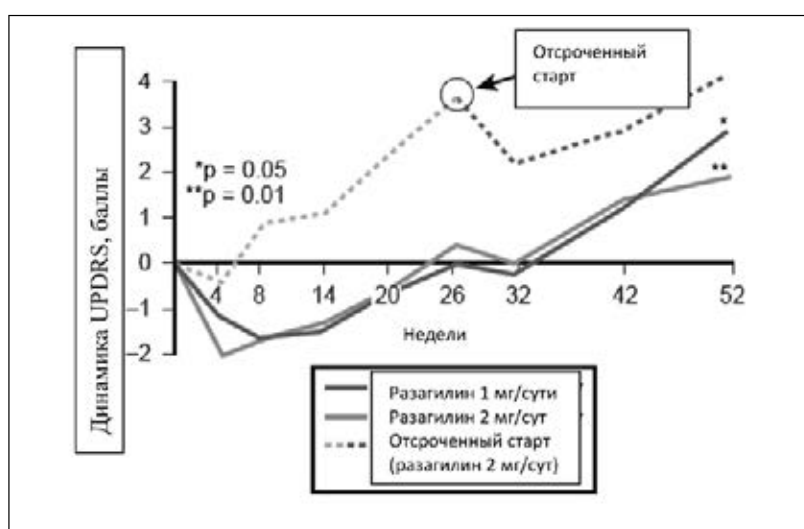


Рисунок 1. Результаты 12-месячного исследования TEMPO.

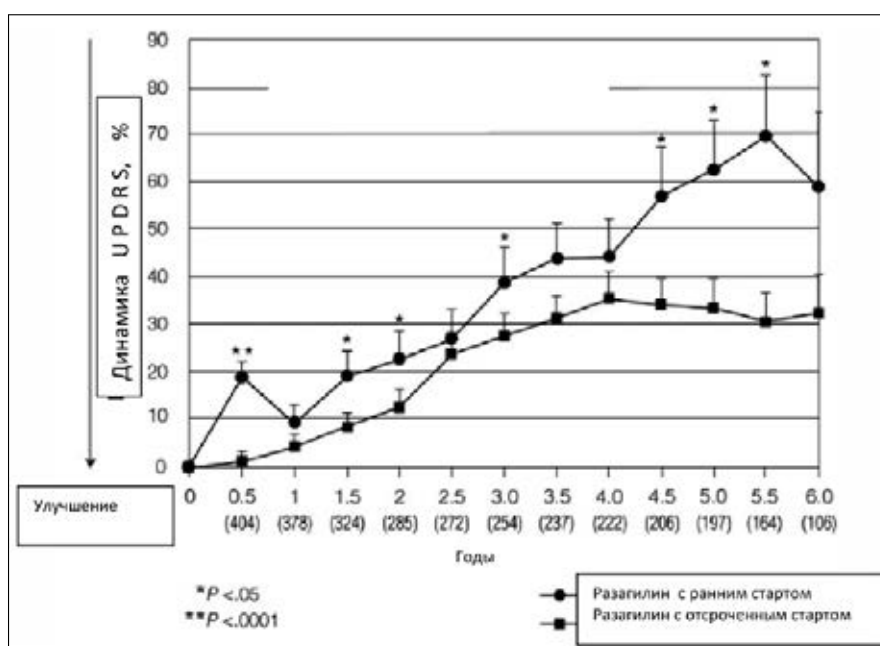


Рисунок 2. Результаты 6-летней открытой фазы исследования TEMPO.

Более того, при последующем 6-летнем наблюдении было показано, что различие между группами с ранним и отсроченным стартом лечения разагилином сохраняются в многолетней перспективе, причем даже спустя 6 лет пациенты с ранним началом терапии разагилином имели оценку по UPDRS на 2,4 балла (16%) ниже, чем пациенты, начавшие принимать препарат на 6 месяцев позднее (рисунок 2). Хотя в ходе 6-летнего наблюдения не удалось отметить снижения потребности в других дофаминергических средствах или отдаления момента развития моторных флуктуаций и дискинезий при раннем начале приема разагилина, достигнутый результат невозможно было объяснить только симптоматическим эффектом препарата [1].

Вместе с тем, исследование TEMPO не было изначально призвано доказать долгосрочность эффекта раннего назначения разагилина. Поэтому открытый характер продолженной фазы исследования TEMPO, высокий процент выхода больных к концу исследования не позволял быть полностью уверенным в достоверности полученных результатов. В связи с этим было запланировано новое исследование – ADAGIO, призванное со всей строгостью доказать способность разагилина оказывать не только симптоматический эффект, но и модифицирующее влияние на течение заболевания.

Название «ADAGIO» представляет собой акроним английского наименования исследования – Attenuation of Disease Progression with Azilect Given Once-daily (буквально «ослабление прогрессирувания заболевания с помощью азилекта, назначаемого 1 раз в день»). Во многом исследование ADAGIO стало новаторским. Это было первое клиническое испытание с отложенным стартом при БП. Более того, это было самое крупное клиническое испытание, включавшее столь большое число больных с ранней стадией БП. Всего в исследование были включены 1176 ранее не лечившихся пациентов с недавно установленным диагнозом БП из 129 центров в 14 странах [2]. К моменту включения в исследование средняя длительность заболевания составила всего 4,5 месяцев. Тяжесть симптомов заболевания, как и в других клинических испытаниях при БП, оценивалась по Унифицированной шкале оценки БП (Unified Parkinson Disease Rating Scale – UPDRS). Максимальная оценка по шкале UPDRS достигает 176 пунктов, при этом ее более высокие значения соответствуют большей выраженности симптомов заболевания. У включенных в исследование пациентов средняя оценка по UPDRS составила всего чуть более 20 баллов.

Чтобы оценить эффект разагилина в дозах 1 и 2 мг, все больные, включенные в исследование, были рандомизированы на 4 примерно равные группы: в двух группах пациентам сразу же был назначен разагилин в дозах соответственно 1 и 2 мг, который пациенты принимали в течение всех 18 месяцев исследования. Пациентам, попавшим в две другие группы, в первые 9 месяцев было назначено плацебо, а в последующие 9 месяцев они получали препарат в дозах 1 или 2 мг (рисунок 3). Длительность первой фазы исследования (9 месяцев) определялась необходимостью полностью проявить терапевтический эффект препарата – с тем, чтобы добиться максимальных различий между группами больных, принимавших активный препарат и плацебо. А с другой стороны, она была ограничена этическими соображениями – вряд ли пациентам даже с ранней стадией БП этично в течение более

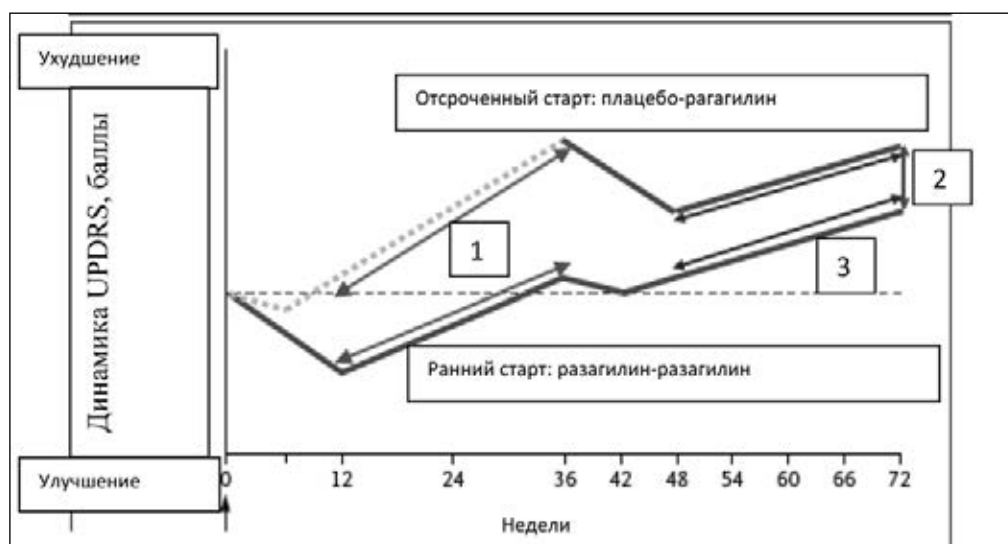


Рисунок 3. Дизайн исследования ADAGIO, схематично указаны три первичные конечные точки исследования, отражающие у пациентов с ранним началом лечения: (1) более низкая скорость изменения оценки по UPDRS между 12-й и 36-й неделями; (2) более низкая итоговая оценка по UPDRS; (3) отсутствие более быстрого нарастания оценки по UPDRS с 48-й по 72-ю недели исследования.

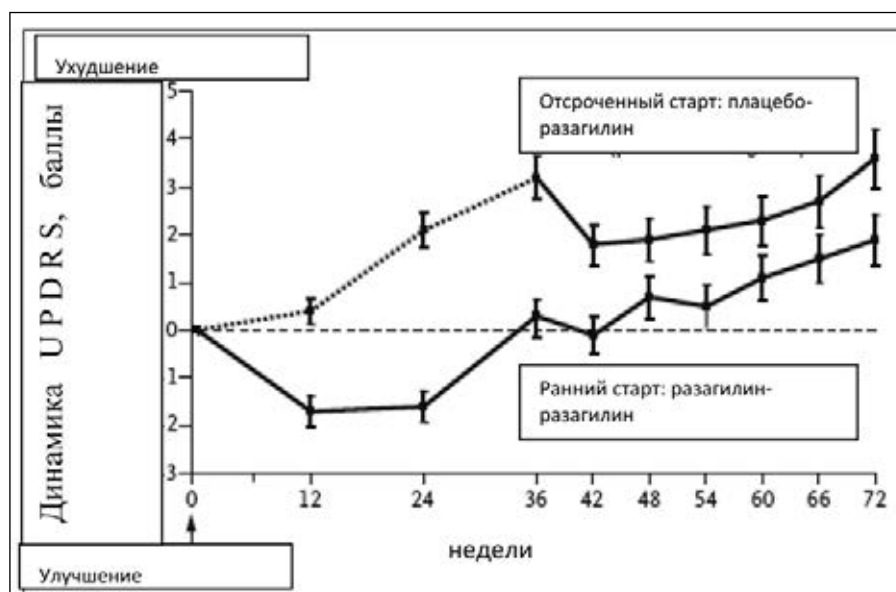


Рисунок 4. Результаты исследования ADAGIO: динамика оценки по UPDRS у пациентов с ранним и отсроченным началом лечения разагилином в дозе 1 мг.

длительного срока назначать плацебо. В ходе второй фазы исследования, когда все включенные в него пациенты принимали разагилин, проводилось сравнение состояния больных, получавших препарат с самого начала или только во второй фазе исследования. Для того чтобы отличить влияние на течение заболевания от чисто симптоматического эффекта, показатели пациентов сравнивались в трех ключевых точках исследования. При этом было важно сравнить не только и не столько абсолютные значения этих показателей, сколько их динамику — с тем, чтобы доказать, что преимущество в состоянии пациентов с ранним началом лечения, полученное в первые 9 месяцев, сохраняется до конца исследования. Важно подчеркнуть, что до самого завершения исследование носило слепой характер, что придает его результатам особую достоверность.

Всего исследование завершили 996 пациентов, при этом процент выхода из исследования был сопоставим во всех 4 группах. Наиболее четкие различия в динамике показателя UPDRS между группами с ранним и отсроченным началом лечения проявились при приеме 1 мг разагилина. В первые 12 недель, как и ожидалось, у пациентов, принимавших разагилин, было отмечено снижение оценки по UPDRS, отражающее уменьшение выраженности основных симптомов заболевания, тогда как у пациентов, принимавших плацебо, симптомы паркинсонизма, а вместе с ними и оценка UPDRS продолжали нарастать (рисунок 4). Более того, различие между группами продолжало неуклонно увеличиваться не только в первые 3 месяца, но и на отрезке между 12-й и 24-й неделями исследования, когда потенциал симптоматического действия разагилина должен был проявиться уже в полной мере, и скорость нарастания симптомов в обеих группах должна была бы сравняться.

Различия между группами увеличивались прежде всего за счет того, что состояние пациентов, принимавших разагилин, было в этот период относительно стабильным, а состояние пациентов, принимавших плацебо, продолжало ухудшаться. В период между 12-й и 36-й неделями исследования скорость увеличения оценки по UPDRS на фоне приема разагилина составила 0,02 баллов в неделю, тогда как на фоне приема плацебо — 0,09 баллов в неделю. В результате за первые 9 месяцев исследования на фоне приема плацебо оценка по UPDRS увеличилась на 4,27 баллов, тогда как фоне приема разагилина — всего на 1,26 баллов.

С началом второй фазы исследования, когда пациентам, ранее принимавшим плацебо, был назначен разагилин в дозе 1 мг, различия между группами с 36-й по 48-ю недели сократились за счет симптоматического эффекта препарата у пациентов, ранее принимавших плацебо. Однако если бы эффект разагилина был только симптоматическим, то показатель UPDRS в обеих группах рано или поздно сравнялся или, по меньшей мере, кривые, отражающие его динамику в последние недели исследования, имели бы тенденцию к конвергенции. В противоположность этому, в последние 6 месяцев исследования оценка по UPDRS в группах с ранним и отсроченным стартом менялась «параллельным курсом», и к концу 18-месячного исследования, несмотря на то, что пациенты уже 9 месяцев принимали одно и то же лечение, различие между группами сохранилось и, что особенно важно, не имело тенденции к уменьшению (динамика оценки UPDRS с 48 по 72 недели исследования в обеих группах

была одинакова — оценка увеличивалась на 0,085 баллов в неделю). Итоговая оценка UPDRS к концу 18 месяцев в группе пациентов, принимавших 1 мг разагилина с самого начала исследования, оказалась выше исходной всего на 2,8 баллов, тогда как в группе с отсроченным стартом — на 4,5 баллов [17].

Таким образом, статистически значимый эффект при приеме 1 мг разагилина был достигнут по всем трем исходно запланированным первичным конечным точкам исследования:

- 1) у пациентов с ранним стартом отмечена более низкая динамика оценки по UPDRS между 12-й и 36-й неделями, чем при отсроченном старте;
- 2) у пациентов с ранним стартом отмечен меньший прирост оценки по UPDRS к концу 72-й недели по сравнению с исходным уровнем, чем при отсроченном старте;
- 3) у пациентов с отсроченным стартом не выявлено более медленного нарастания симптомов паркинсонизма между 48-й и 72-й неделями, чем у пациентов с ранним стартом.

Если бы эффект разагилина имел бы чисто симптоматическую природу, то следовало бы ожидать, что степень уменьшения симптомов под влиянием равной дозы препарата у больных с разными сроками заболевания и разной длительностью его лечения была бы сопоставима. Данные исследования ADAGIO свидетельствуют, что эффект разагилина — нечто большее, чем просто симптоматическое действие. Раннее начало лечения разагилином в дозе 1 мг оказывает долгосрочный эффект, в результате которого за 9 месяцев у заболевания было «отвоевано» 1,7 баллов (такова была разница в конце исследования между пациентами с ранним и отсроченным началом лечения). За этой внешне небольшой цифрой скрывается 38% замедление скорости нарастания симптомов.

Экспериментальные данные показывают, что разагилин повышает выживаемость нейронов при воздействии ишемии и других патогенных факторов, причем этот эффект может не зависеть от ингибирования MAO B [28, 32]. В эксперименте показано, что пропаргиловый компонент молекулы разагилина повышает жизнеспособность митохондрий и противодействует процессам апоптоза [7, 16]. Ранее сообщалось о возможности нейропротекторного эффекта другого ингибитора MAO B селегилина, который, однако, не был подтвержден в исследовании DATATOR [21]. Реализации нейропротекторного эффекта селегилина может противодействовать его основной метаболит — метамфетамин. Основным метаболитом разагилина — аминокетан — не только не противодействует нейропротективному действию препарата, но и может его сам оказывать [6].

Можем ли мы на основании полученных результатов говорить о клиническом подтверждении нейропротективного действия разагилина, то есть его способности предотвращать или замедлять процесс гибели нейронов? Безусловно, это одно из вероятных объяснений результатов ADAGIO, опирающееся к тому же на большой массив экспериментальных данных. Вместе с тем, строго говоря, нельзя исключить и альтернативных объяснений. Согласно одному из них, более раннее начало терапии разагилином способствует поддержанию внутренних компенсаторных механизмов, реализующихся в мозге у больных с ранней стадией БП. О том, что такие механизмы существуют, свидетельствуют хорошо известные данные, согласно которым первые моторные проявления заболевания возникают лишь после того, как доля погибших клеток черной субстанции достигнет 50%, а концентрация дофамина в стриатуме снизится более чем на 80%. Возможно, именно благодаря компенсаторным механизмам на ранней стадии БП симптоматика нарастает сравнительно медленнее, несмотря на то, процесс гибели нейронов протекает более бурно по сравнению с последующими стадиями развития заболевания. Утраченные возможности компенсации не могут быть восстановлены при последующем развитии заболевания. Можно полагать, что более ранняя коррекция нейрохимического дисбаланса при БП может влиять на компенсаторные механизмы и способствовать достижению не только краткосрочного, но и долгосрочного результата. Нельзя также исключить, что восстановление нейрохимического баланса предотвращает развитие патологических компенсаторных реакций, способствующих нарастанию тяжести клинических проявлений [17].

Для подтверждения нейропротективной активности препарата необходимо дополнительно показать, что препарат замедляет развитие инвалидизации, позволяет отсрочить момент развития флуктуаций и дискинезий, застываний, выраженной постуральной неустойчивости, деменции и т.д. В идеале нейропротективный эффект должен быть подтвержден с помощью лабораторных биомаркеров заболевания, однако в настоящее время надежных биомаркеров прогрессирования БП, которые бы отражали все аспекты заболевания, как моторные, так и немоторные, не разработано.

Поскольку на данный момент невозможно четко дифференцировать между истинным нейропротекторным эффектом препарата и его способностью усиливать адаптивные компенсаторные механизмы, корректнее говорить о том, что данные исследования ADAGIO свидетельствуют о способности разагилина модифицировать течение БП (*нозomodифицирующий эффект*). В любом случае для клинической практики полученные результаты означают необходимость максимально раннего (немедленно после установления диагноза БП) назначения разагилина [22, 30].

Применение разагилина на развернутой и поздней стадиях болезни Паркинсона

Основой лечения БП по-прежнему являются препараты леводопы, остающиеся самым эффективным противопаркинсоническим средством, которое рано или поздно приходится назначать каждому пациенту с БП. Тем не менее, главной проблемой длительной терапии препаратами леводопы является развитие у большинства больных моторных флуктуаций и дискинезий, которые связаны как с коротким действием препарата, так и с течением дегенеративного процесса [1, 2, 5].

Вероятность развития флуктуаций увеличивается с длительностью лечения леводопой и продолжительностью самого заболевания [13]. После 4–6 лет лечения леводопой моторные флуктуации развиваются у 30–50% пациентов, а спустя 10 лет терапии леводопой — у 60–85% пациентов [2]. В 15-летнем Сиднейском исследовании частота флуктуаций к концу исследования достигла 96% [14]. Таким образом, рано или поздно моторные флуктуации в том или ином виде развиваются практически у всех пациентов, принимающих леводопу.

Особенно высок риск развития моторных флуктуаций у пациентов с ранним началом БП: колебания эффекта леводопы развиваются более чем у 90% из них уже в первые 3 года после начала лечения леводопой [2, 5]. На вероятность развития флуктуаций влияют также тяжесть заболевания, длительность лечения леводопой и ее кумулятивная доза [13]. Так, в исследовании ELLDOPA на фоне 40-недельного приема леводопы в относительно высокой дозе (600 мг/сут) отмечены почти у 30% пациентов [23]. Флуктуации моторных функций дополняются флуктуациями немоторных проявлений и дискинезиями, что усугубляет их дезадаптирующее влияние. На развернутой и поздней стадиях заболевания флуктуации становятся одним из наиболее важных факторов, ограничивающих жизнедеятельность и ухудшающих качество жизни пациентов [3].

Для коррекции флуктуаций предлагались различные методы, предполагающие оптимизацию схемы приема леводопы (например, увеличение частоты приема препарата леводопы или применение препарата леводопы с замедленным высвобождением), добавление препарата к леводопе другого средства, удлиняющего ее эффект (например, ингибитора КОМТ или агониста дофаминовых рецепторов) и т.д. [1, 3, 5, 15]. Тем не менее, у многих пациентов при применении этих мер по отдельности или в комбинации не удается достичь желаемого эффекта. Последним ресурсом коррекции флуктуаций является стереотаксическое вмешательство: стимуляция глубинных структур мозга, прежде всего субталамического ядра, позволяет компенсировать состояние у многих пациентов. Тем не менее, сохраняется потребность в новых лекарственных средствах, способных корригировать флуктуации и делать эффект препаратов леводопы более стабильным и предсказуемым.

Убедительные доказательства эффективности разагилина у больных БП с моторными флуктуациями получены в двух крупных РКИ, результаты которых были опубликованы в 2005 году. Исследование PRESTO (Parkinson's Rasagiline: Efficacy and Safety in the Treatment of «Off») проводилось в 57 центрах США и Канады и включало 472 больных [24]. Длительность исследования составляла 26 недель. Больные были рандомизированы на три группы. 164 пациента дополнительно к препаратам леводопы принимали разагилин в дозе 0,5 мг 1 раз в сутки, 149 пациентов — в дозе 1 мг 1 раз в сутки, 159 пациентов принимали плацебо.

В исследовании LARGO (Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily) продолжительностью 18-недель проводилось в 74 центрах Европы, Израиля и Аргентины и включало 687 пациентов [27]. Дизайн LARGO предусматривал наличие трех параллельных групп, в одной из которых пациенты принимали разагилин в дозе 1 мг (N= 231), в другой — энтакапон в дозе 200 мг с каждым приемом леводопы (N=227), в третьей — плацебо (N=229). В оба исследования включались пациенты с длительностью периода «выключения» не менее 2,5 часов в день, несмотря на оптимальную противопаркинсоническую терапию (прием леводопы не менее 3 раз в день, не включая приема в ночное время). Суточная доза леводопы в исследовании PRESTO составила 750–821 мг, в исследовании LARGO — 697–722 мг. Во время исследования допускался прием других противопаркинсонических препаратов в стабильной дозе, за исключением селегилина и толкапона в исследовании PRESTO, а также селегилина, толкапона и энтакапона в исследовании LARGO. Так, в обоих исследованиях около 70% пациентов принимали агонисты дофаминовых рецепторов (АДР). В первые 6 недель исследования разрешалось снижать дозу леводопы при появлении или усилении дискинезий или возвращать ее обратно к прежнему уровню, затем доза леводопы должна была оставаться стабильной [27]. Первичным показателем эффективности в обоих исследованиях было снижение общей длительности периода «выключения» в течение суток, измеряемой на основе дневников пациентов. Исходная длительность периода «выключения» в обоих исследованиях была примерно равна: в исследовании PRESTO она составила 6,0–6,3 ч, в исследовании LARGO — 5,55–5,60 ч [24, 27].

Способность разагилина уменьшать выраженность моторных флуктуаций оказалась примерно равной в обоих исследованиях. На фоне приема разагилина в дозе 1 мг 1 раз в день общая длительность периода «выключения» в течение суток уменьшалась на 1,18 ч (PRESTO) и 1,85 ч (LARGO), тогда как при приеме плацебо — соответственно на 0,40 ч и 0,91 ч (различие с плацебо в обоих исследованиях было статистически достоверным). Статистически достоверным (в сравнении с плацебо) оказалось и снижение длительности периода «выключения», достигнутое в

исследовании PRESTO при приеме разагилина в дозе 0,5 мг/сут (1,41 ч), однако оно оказалось менее значительным, чем при приеме препарата в дозе 1 мг/сут. Результаты исследований суммированы в таблице 1.

Таблица 1. Эффективность разагилина у больных БП с моторными флуктуациями по данным исследований PRESTO и LARGO [представлены межгрупповые различия в изменении от исходного уровня (95% ИД)] [17, 24, 27].

Исследование	PRESTO (N=450)		LARGO (N=658)	
	Разагилин 0,5 мг/сут vs плацебо	Разагилин 1 мг/сут vs плацебо	Разагилин 1 мг/сут vs плацебо	Энтакапон 200 мг vs плацебо
Общая длительность «выключения» за сутки, ч	-0,49* (-0,91; -0,08)	-0,94** (-1,36; -0,51)	-0,78*** (-1,18; -0,39)	-0,80*** (-1,20; -0,41)
Шкала общего клинического впечатления *	-0,39** (-0,64; -0,13)	-0,68** (-0,94; -0,42)	-0,49*** (-0,68; -0,31)	-0,36*** (-0,54; -0,17)
UPDRS (II): повседневная активность во время «выключения», баллы	-1,20* (-2,08; -0,32)	-1,34** (-2,24; -0,43)	-1,71*** (-2,49; -0,93)	-1,38*** (-2,16; -0,60)
UPDRS (III): моторные симптомы во время «включения», баллы	-2,91** (-4,59; -1,23)	-2,87** (-4,58; -1,16)	-2,94*** (-4,28; -1,60)	-2,73*** (-4,07; -1,39)
Длительность «включения» без дискинезий, ч	0,51* (0,00; 1,03)	0,78** (0,26; 1,31)	0,82** (0,36; 1,27)	0,82** (0,36; 1,27)
Длительность «включения» с дискинезиями, ч	-0,05 (-0,41; 0,31)	0,37* (0,00; 0,74)	0,09 (-0,28; 0,46)	0,04 (-0,32; 0,41)
Общая длительность «включения», ч	0,4 (-0,03; 0,74)	1,02** (0,59; 1,46)	0,86*** (0,47; 1,26)	0,74*** (0,34; 1,14)

Примечание: * 7-балльная шкала для оценки изменений общего состояния по сравнению с исходным уровнем предусматривала следующие градации: -3 – выраженное улучшение; -2 – умеренное улучшение; -1 – минимальное улучшение; 0 – отсутствие изменений; 1 – минимальное ухудшение; 2 – умеренное ухудшение; 2 – выраженное ухудшение. * P<0,05, ** P<0,005, *** P<0,0001 (достоверность изменений в сравнении с плацебо).

В сравнении с плацебо на фоне приема разагилина отмечено достоверное увеличение общей длительности периода «включения», в том числе длительности периода «включения» без беспокоящих дискинезий, улучшение повседневной активности во время «выключения» (уменьшение тяжести периода «выключения»), снижение выраженности симптомов паркинсонизма, как в период «включения», так и в период «выключения», оцениваемых по шкале UPDRS.

В исследовании LARGO число респондеров – пациентов, у которых отмечено клинически значимое улучшение (снижение общей длительности периода «выключения» в течение суток не менее чем на 1 час) – составило 51%, тогда как в группе, принимавшей плацебо – 32% (p<0,0001). Эффективность препарата не зависела от возраста, исходной тяжести заболевания или исходной выраженности флуктуаций. В обоих исследованиях показано, что в группе пациентов с возрастом 70 лет и старше разагилин не менее эффективен, чем у более молодых больных [24, 27].

Дополнительный анализ, основанный на данных исследований LARGO и PRESTO, показал, что на фоне приема разагилина достоверно снижается оценка всех основных симптомов паркинсонизма (гипокинезии, ригидности, тремора, постуральной неустойчивости и нарушения ходьбы) в периоде «включения», оцениваемых по соответствующим пунктам III (моторной) части UPDRS, по сравнению с плацебо.

В рамках исследования LARGO оценивалась способность разагилина уменьшать выраженность застываний при ходьбе. Застывания (freezing) представляют собой преходящие эпизоды блокады осуществляемого произвольного движения продолжительностью несколько секунд. Чаще всего застывания возникают во время ходьбы, в результате больной останавливается «как вкопанный», его ноги «прирастают к полу» и, несмотря на значительные усилия, он не может сдвинуться с места. Застывания относятся к числу наиболее инвалидизирующих симптомов БП, часто приводящих к падениям. Большинство современных противопаркинсонических средств могут влиять на застывания лишь опосредованно, за счет уменьшения периода «выключения», что далеко не всегда помогает улучшить подвижность пациента [18].

Исходно эпизоды застывания были отмечены у 278 пациентов, включенных в исследование LARGO. На фоне приема разагилина в дозе 1 мг/сут отмечено статистически достоверное снижение выраженности застываний (различие с плацебо по соответствующему пункту UPDRS составило -0,16 баллов в пользу разагилина, p<0,05). Оценка по опроснику FGQ (Freezing of Gait Questionnaire), предназначенному для исследования застываний

при ходьбе, на фоне приема разагилина снизилась на 1,17 баллов (на фоне приема плацебо – на 0,48 баллов, $p < 0,05$) [17, 27]. Таким образом, показано, что препарат оказывает положительное действие на этот инвалидизирующий симптом, который может быть резистентен к леводопе, агонистам дофаминовых рецепторов, ингибиторам КОМТ. Механизм этого действия разагилина остается неясным. Многообещающими являются наблюдения, свидетельствующие о возможности разагилина уменьшать выраженность хронической усталости, наблюдающейся примерно у половины пациентов с БП, а также нарушений речи и некоторых немоторных симптомов [26, 30].

Лечение развернутой и особенно поздней стадий БП предъявляет особые требования к переносимости препарата. Выраженные вегетативные и психические нарушения, пожилой возраст, сопутствующие заболевания повышают вероятность побочных эффектов. В ранее проведенных исследованиях было показано, что у больных с ранней стадией БП (независимо от возраста) при монотерапии разагилином переносимость препарата сопоставима с переносимостью плацебо. Однако при добавлении разагилина к леводопе частота дофаминергических побочных эффектов (тошнота, ортостатическая гипотензия, галлюцинации) потенциально может повышаться. Тем не менее, оба исследования, проведенных у больных с развернутой и поздней стадиями БП, продемонстрировали хорошую переносимость разагилина. Об этом прежде всего свидетельствует крайне низкий процент выхода из исследований (4,2% – в группе, принимавшей разагилин, 4,9% – в группе, принимавшей плацебо) [24, 27].

Частота дофаминергических нежелательных явлений в обоих исследованиях была низкой и приближалась к частоте побочных эффектов при приеме плацебо. Так, частота нарушений сна на фоне приема разагилина составила 8,1%, а на фоне приема плацебо – 6,9%, частота дневной сонливости – соответственно 6% и 4,4%, галлюцинаций – 4% и 3,1%, спутанности сознания – 1,3% и 0,6%. В то же время в PRESTO при приеме разагилина в дозе 1 мг/сут отмечена более высокая частота анорексии и снижения веса (соответственно 5,4% и 9,4%, на плацебо – 0,6% и 2,5%) [24]. При приеме обеих доз отмечена более высокая частота дискинезий (18% vs 10% при приеме плацебо). В исследовании LARGO различий с плацебо по частоте дискинезий и других дофаминергических осложнений не отмечено, что, по-видимому, отражает более низкую дозу леводопы у пациентов и возможность ее дополнительного снижения. В любом случае риск возникновения дискинезий при добавлении разагилина к леводопе ниже, чем при добавлении агонистов дофаминовых рецепторов [27].

В обоих упомянутых исследованиях разагилин не вызывал клинически значимых отклонений ЭКГ, частоты сердечных сокращений, артериального давления или лабораторных показателей. Важно подчеркнуть, что, в отличие от селегилина и других противопаркинсонических средств, разагилин практически не вызывал психические осложнения, в частности галлюцинации, сонливость или спутанность сознания [10]. Исследования показали, что разагилин в целом хорошо переносится пожилыми пациентами. Тем не менее, в исследовании PRESTO у пациентов 70 лет и старше галлюцинации и ортостатическая гипотензия возникали чаще, чем у более молодых больных [12]. Однако в исследовании LARGO существенных различий в частоте нежелательных явлений между пациентами более молодого и старшего возраста не отмечено.

Уже упоминалось, что при метаболизме разагилина, в отличие от селегилина, не образуется метамфетамин, таким образом разагилин лишен симпатомиметической активности и не вызывает сердечно-сосудистых осложнений или ортостатической гипотензии (показано, что нередкое возникновение или усиление ортостатической гипотензии при приеме селегилина связано с его метамфетаминным метаболитом) [32]. При применении разагилина не отмечено также повышенной частоты таких нежелательных явлений АДР, как дневная сонливость, тошнота, отеки ног, импульсивно-компульсивный синдром [31].

В рекомендованных дозах разагилин не влияет на метаболизм норадреналина или серотонина. Масштабный ретроспективный анализ показал, что назначение антидепрессантов, пациентам, принимающим разагилин, не приводит к развитию серотонинового синдрома или иных неожиданных нежелательных явлений и не повышает вероятность прекращения терапии [9, 19]. Вместе с тем отмечено, что при комбинации разагилина с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина повышается частота тошноты. Хорошая переносимость разагилина отмечена и при длительном приеме препарата на протяжении 6,5 лет [17].

Хотя в исследовании LARGO не проводилось прямого сравнения разагилина и ингибитора КОМТ энтакапона, дизайн исследования и практически равные исходные данные групп пациентов, принимавших разагилин и энтакапон, позволили сопоставить результаты, полученные на фоне приема двух препаратов [27]. Прежде всего, следует отметить, что оба препарата при добавлении к леводопе примерно в равной степени уменьшали продолжительность периода «выключения», увеличивали длительность периода «включения», увеличивали повседневную активность в период «выключения», уменьшали выраженность основных симптомов паркинсонизма в период «включения». Вместе с тем, некоторые побочные эффекты при приеме энтакапона отмечались несколько чаще, чем при приеме разагилина, в частности – диарея, тошнота, дискинезии, галлюцинации, нарушение сна. Кроме того, обращает внимание несколько показателей, свидетельствующих о более высокой эффективности разагилина.

В исследовании LARGO оценка по III (моторной) части шкалы UPDRS в период «выключения» на фоне приема разагилина оказалась статистически достоверно ниже (в среднем на 5,6 баллов), чем на фоне приема плацебо, тогда как на фоне приема энтакапона существенных различий в сравнении с плацебо не отмечено. В то же время, клинический эффект при приеме энтакапона развивается быстрее, чем при приеме разагилина.

Для коррекции моторных флуктуаций к препаратам леводопы рано или поздно приходится последовательно добавлять несколько средств (АДР, ингибиторы MAO-B или КОМТ). В исследовании PRESTO и LARGO было отмечено, что добавление разагилина к АДР по крайней мере не снижает их эффективность или переносимость, а в ряде случаев повышает их эффективность [17, 24, 27]. Полный клинический эффект может развиваться в течение нескольких недель.

Хотя прямых исследований эффективности и безопасности комбинации разагилина с ингибиторами КОМТ не проведено, преclinical данные позволяют предположить, что такая комбинация может быть, по крайней мере, безопасной, так как оставляет возможность метаболизма катехоламинов в ЦНС под действием КОМТ [32].

Таким образом, достоинствами разагилина, отличающими его от других препаратов, применяемых для коррекции моторных флуктуаций, являются удобство и простота применения (однократный прием в течение дня), отсутствие необходимости в длительном титровании дозы, хорошая переносимость, низкий риск осложнений, как соматических, так и психических, что особенно важно для пожилых людей [30]. Все перечисленное является залогом исключительно высокой комплаентности при лечении препаратом. В одном из исследований было показано, что 95% пациентов принимали более 90% назначенных доз [24].

Разагиллин в клинических рекомендациях

В 2005 году разагиллин одобрен для применения при БП в Евросоюзе, а в 2006 году – в США. В этих странах разагиллин применяется как на ранней стадии БП, позволяя отсрочить назначение леводопы и тем самым отодвинуть момент развития флуктуаций, так и у больных с уже развившимися флуктуациями – на развернутой и поздней стадиях БП – для их коррекции [15, 20]. Американская академия неврологии, разрабатывая рекомендации по лечению моторных флуктуаций у больных БП и основываясь на данных проведенных рандомизированных клинических исследований, отнесла разагиллин (наряду с ингибитором КОМТ энтакапоном) к препаратам, эффективность которых при флуктуациях доказана наиболее убедительно (уровень доказательности A) [20]. К сходному заключению пришли и эксперты Европейской Федерации Неврологических Обществ и Европейской секции Общества двигательных расстройств в рекомендациях по лечению развернутой поздней стадии БП [15]. Разагиллин включен также в принятые МЗ РФ рекомендации по лечению БП.

Разагиллин обычно не должен назначаться пациентам с выраженным поражением печени или феохромоцитомой. Других противопоказаний нет. При легком поражении печени доза разагилина должна быть снижена до 0,5 мг/сут. Хотя случаев серотонинового синдрома при комбинировании разагилина и антидепрессантов не описано, рекомендуется по возможности избегать комбинации разагилина и антидепрессантов, особенно трициклических, с которыми разагиллин может вступать во взаимодействие. Нельзя комбинировать разагиллин и с другими ингибиторами MAO. Разагиллин может также взаимодействовать с флуоксетином, флувоксамином и меперидином – подобных комбинаций следует избегать. С осторожностью нужно комбинировать разагиллин и с симпатомиметиками (в том числе с эфедрином или псевдоэфедрином, входящими в состав средств от насморка). Осторожность также следует соблюдать при комбинации разагилина с ингибиторами CYP1A2, например, ципрофлоксацином (при необходимости приема подобного препарата доза разагилина должна быть снижена до 0,5 мг/сут) [8].

Приведенные данные позволяют заключить, что появление нового, более эффективного и безопасного ингибитора MAO B разагилина существенно расширяет возможности терапии БП, как на ранней, так и на более поздних ее стадиях. Разагиллин позволяет в качестве монотерапии или в комбинации с АДР отсрочить назначение леводопы, уменьшает длительность периода «выключения» и выраженность основных симптомов и при этом отличается удобством применения, благоприятным профилем безопасности, в том числе у пожилых лиц, и возможностью воздействия на застывания, постуральную неустойчивость и нарушения ходьбы, относительно резистентные к другим противопаркинсоническим средствам. Данный препарат обладает потенциальным нейропротекторным действием.

Литература

1. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М.: МЕДпресс, 1999.
2. Левин О.С. Развитие моторных флуктуаций у больных с различными стадиями болезни Паркинсона. Атмосфера. Нервные болезни 2005; 1: 10-16.
3. Левин О.С. Современные подходы к диагностике и терапии флуктуаций при болезни Паркинсона. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2006; 12: 74-80.
4. Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С. и др. (ред.) Экстрапирамидные расстройства. М.: МЕДпресс-информ, 2002.
5. Шток В.Н., Фёдорова Н.В. Лечение паркинсонизма. М., 1997.
6. Bar-Am O., Amit T., Youdim M.B. Aminoindan and hydroxyaminoindan, metabolites of rasagiline and ladostigil, respectively, exert neuroprotective properties in vitro. J. Neurochem. 2007; 103: 500-508.
7. Blandini F. Neuroprotection by rasagiline: a new therapeutic approach to Parkinson's disease? CNS Drug Rev. 2005; 11: 183-194.
8. Chen J.J., Ly A.V. Rasagiline: A second-generation monoamine oxidase type-B inhibitor for the treatment of Parkinson's disease. Am. J. Health Syst. Pharm. 2006; 63: 915-928.

9. Demarcada J.A., Schwid S.R., White W.B. et al. Effects of tyramine administration in Parkinson's disease patients treated with selective MAO-B inhibitor rasagiline. *Mov. Disord.* 2006; 21: 1716-1721.
10. Elmer L., Schwid S., Eberly S., et al. Rasagiline-associated motor improvement in PD occurs without worsening of cognitive and behavioral symptoms. *J. Neurol. Sci.* 2006; 248: 78-83.
11. Elmer L. Adjunctive rasagiline provides significant benefits in all cardinal symptoms in patients with moderate to advanced Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2008; 23 (Suppl. 1): S.219.
12. Goetz C.G., Schwid S.R., Eberly S.W. et al. Safety of rasagiline in elderly patients with Parkinson disease. *Neurology* 2006; 66: 1427-1429.
13. Hauser R.A., McDermott M.P., Messing S. et al. Factors associated with development of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease. *Arch. Neurol.* 2006; 63: 1756-1760.
14. Hely M.A., Morris J.G., Reid W.G. et al. Sydney multicenter study of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2005; 20: 190-199.
15. Horstink M., Tolosa E., Bonuccelli U. et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the EFNS and MDS-ES. Part II: late (complicated) Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13: 1186-1202.
16. Mandel S., Weinreb O., Amit T. et al. Mechanism of neuroprotective action of the anti-Parkinson drug rasagiline and its derivatives. *Brain Res. Rev.* 2005; 48: 379-387.
17. Olanow C.W., Rascol O., Hauser R. et al. A doubled-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *New Engl. J. Med.* 2009; 361: 1268-1278.
18. Panisset M. Freezing of gait in Parkinson's disease. *Neurol. Clin.* 2004; 22: 53-62.
19. Panisset M., Schwid S.R., Ondo W. et al. Safety of concomitant therapy with rasagiline and antidepressants in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2007; 22 (Suppl. 16): 340.
20. Pahwa R., Factor S.A., Lyons K.E. et al. Practice Parameter: Treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 66: 983-995.
21. Parkinson Study Group. Impact of deprenyl and tocopherol treatment on Parkinson's disease in DATATOP patients requiring levodopa. *Ann. Neurol.* 1996; 39: 37-45.
22. Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 2004; 61: 561-566.
23. Parkinson Study Group. Levodopa and progression of Parkinson disease. *New Engl. J. Med.* 2004; 351: 2498-2508.
24. Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. *Arch. Neurol.* 2005; 62: 241-248.
25. Rabey J.M., Sagi I., Huberman M. et al. Rasagiline mesylate, a new MAO-B inhibitor for the treatment of Parkinson's disease: a double-blind study as adjunctive therapy to levodopa. *Clin. Neuropharmacol.* 2000; 23: 324-330.
26. Rabey J.M., Fitzer-Attas C. Effect of adjunct rasagiline on dopaminergic and non-dopaminergic motor features of Parkinson disease. *Eur. J. Neurol.* 2007; 14 (Suppl. 1): 1134.
27. Rascol O., Brooks D.J., Melamed E., et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO study). *Lancet* 2005; 365: 947-954.
28. Speiser Z., Mayk A., Litinetsky L. et al. Rasagiline is neuroprotective in an experimental model of brain ischemia in the rat. *J. Neural. Transm.* 2007; 114: 595-605.
29. Stern M.B., Marek K.L., Friedman J. et al. Double-blind, randomized, controlled trial of rasagiline as monotherapy in early Parkinson's disease patients. *Mov. Disord.* 2004; 19: 916-923.
30. Stocchi F. Rasagiline: defining the role of a novel therapy in the treatment of Parkinson's disease. *Int. J. Clin. Pract.* 2006; 60: 215-221.
31. Thebault J.J., Guillaume M., Levy R. Tolerability, safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rasagiline: a potent, selective, and irreversible monoamine oxidase type B inhibitor. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 1295-1305.
32. Youdim M.B.H., Riederer P.F. Monoamine oxidase A and B inhibitors in Parkinson's disease. In: Koller W.C., Melamed E. (eds) *Parkinson's disease and related disorders*. Edinburgh: Elsevier, 2007: 93-120.

Оценка эффективности терапии пирибедилом пациентов с болезнью Паркинсона при моторных флуктуациях и лекарственных дискинезиях

Ю.А. Князькина

Городская больница №3 Департамента здравоохранения г. Москвы

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, преимущественно связанное с дегенерацией дофаминергических нейронов черной субстанции и проявляющееся сочетанием гипокинезии с ригидностью, тремором покоя и постуральной неустойчивостью. БП является одной из наиболее частых неврологических патологий пожилого возраста: встречаемость ее среди лиц старше 65 лет достигает 2%. Согласно популяционным исследованиям, распространенность БП составляет от 120 до 180 на 100 тыс. населения, заболеваемость – от 12 до 20 случаев на 100 тыс. населения в год [1].

Применение препаратов леводопы позволяет в течение многих лет поддерживать двигательную активность пациентов и за счет этого на годы увеличить продолжительность их жизни. Но через несколько лет, а иногда и несколько месяцев после начала приема леводопы, у подавляющего большинства пациентов с БП меняется реакция на леводопу – долговременная реакция ослабевает и появляются колебания эффекта (колебания двигательной активности) в течение дня, которые обозначаются как моторные флуктуации и отражают наличие кратковременной реакции, сохраняющейся на протяжении лишь нескольких часов. Помимо этого, появляются насильственные движения (дискинезии), которые существенно ограничивают терапевтический ресурс препаратов леводопы.

В среднем частота манифестации моторных флуктуаций среди больных БП увеличивается с каждым годом приема препарата леводопы примерно на 10% [2].

Помимо двигательных функций, происходят колебания и немоторных функций (вегетативных, психических или сенсорных). У трети пациентов немоторные флуктуации оказывают на их состояние более неблагоприятное влияние, чем колебания моторных симптомов. Изменение реакции на леводопу проявляется и в снижении порога развития дискинезий. Таким образом, на фоне длительного приема леводопы, которую в определенный момент приходится назначать всем пациентам с БП, почти неизбежно возникают флуктуации и дискинезии, не только ограничивающие полезность препарата, но и у части больных перерастающие в самостоятельную, иногда главную проблему [4].

В ряде исследований показано, что риск флуктуаций и дискинезий увеличивается с повышением давности лечения, принимаемой на данный момент пациентом дозы, а также от кумулятивной (суммарной) дозы леводопы, которую тот принял в течение заболевания [3].

Известно, что на развернутой стадии БП дополнительное назначение агониста дофаминовых рецепторов пирибедила (пронорана) к леводопасодержащим средствам позволяет сохранить эффективность проводимой терапии при снижении общей суточной дозы леводопы. Назначение пронорана у таких пациентов БП приводит к увеличению продолжительности периода «включения», снижению продолжительности периода «выключения», нарастанию продолжительности и эффективности действия однократной дозы леводопасодержащих средств, позволяет уменьшить дозу леводопы на 20–30% без потери терапевтического эффекта, а также снизить степень выраженности лекарственных дискинезий. Кроме того, терапия пронораном больных на разных стадиях БП вызывает улучшение повседневной активности, показателей качества жизни, уменьшение когнитивных и аффективных расстройств. Проноран занимает особое место среди других агонистов дофаминовых рецепторов в связи с влиянием на адренергическую и норадренергическую нейротрансмиссию, что позволяет влиять на аффективные, когнитивные нарушения и ряд немоторных симптомов БП. Повышение норадренергической активности при назначении пронорана, возможно, приводит к нейропротекторному эффекту. Очень важным является хорошая клиническая и биологическая переносимость, которая дает возможность назначать проноран практически каждому пациенту с БП [5].

Цель исследования – оценка влияния пронорана на моторные флуктуации и лекарственные дискинезии в комбинированной терапии с леводопасодержащими средствами у больных с поздними стадиями БП.

Пациенты и методы

Проведено лечение 10 пациентов с БП, осложненной моторными флуктуациями и лекарственными дискинезиями (средняя степень тяжести по функциональной шкале Хен–Яра у исследуемой группы больных колебалась от 2 до 4, составив в среднем $3,3 \pm 0,64$).

Средний возраст пациентов составил $63,5 \pm 6,26$ лет. Соотношение мужчин и женщин в данном исследовании – 1:1. Средняя длительность заболевания составила $6,7 \pm 1,62$ лет. Средняя суточная доза препаратов леводопы до начала исследования варьировала от 250 до 800 мг/сут (в среднем $559,5 \pm 138,3$ мг/сут).

У наблюдавшихся нами пациентов с поздними стадиями БП, как и в других типичных случаях длительного применения леводопасодержащих средств, наблюдались изменения клинической картины, основными проявлениями которых были моторные флуктуации и лекарственные дискинезии. Среди моторных флуктуаций преобладал феномен «включения-выключения» (90% случаев). Частота встречаемости феномена «истощения» дозы леводопы составила 100%, феномена «застывания» – 20%, непредсказуемые «выключения» имели место у 3 (30%) больных.

В исследуемой группе больных отмечались дискинезии «выключения» (40% случаев) и дискинезии «пика дозы» (60%).

Всем больным до коррекции лечения и в процессе комбинированной терапии проведено исследование по следующим шкалам: 1) III и IV части Унифицированной шкалы оценки болезни Паркинсона (осложнения лечения) (Fahn et al., 1987); 2) шкала оценки тяжести моторных флуктуаций и дискинезий BSF (Eichhorn et al., 1995); 3) модифицированный вариант опросника моторных и немоторных флуктуаций (WOQ-9) (Stacy et al., 2005); 4) дневник больного БП для оценки длительности и тяжести периодов «включения» и «выключения» и дискинезий (Hauser et al., 2000).

Пациентам к применяемым леводопасодержащим препаратам в стабильной подобранной дозе был добавлен пирибедил (проноран) по 50 мг 3–4 раза в день в суточной дозировке 150–200 мг. Длительность исследования составила 3 месяца, причем контроль эффективности и переносимости лечения проводился через 1, 2 и 3 месяца от начала комбинированной терапии.

Критериями оценки явились оценка выраженности клинических симптомов, выраженность моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий, а также оценка переносимости комбинированной терапии (по оценке врача и по оценке пациента).

Для оценки переносимости лечения применялась Шкала переносимости в баллах, где:

- 1 балл – хорошая переносимость (не отмечаются побочные эффекты);
- 2 балла – удовлетворительная переносимость (наблюдаются незначительные побочные эффекты, не причиняющие серьезных проблем пациенту и не требующие отмены препарата);
- 3 балла – неудовлетворительная переносимость (имеет место нежелательный побочный эффект, оказывающий значительное неблагоприятное влияние на состояние больного, что требует отмены препарата).

Результаты и обсуждение

Согласно данным III части (двигательной) шкалы UPDRS, в нашем исследовании применение в течение 3 месяцев пронорана в указанной выше дозе в комбинации с леводопой улучшало моторные симптомы на 14% (таблица 1).

Через 3 месяца лечения леводопасодержащими препаратами и пронораном отмечалось снижение степени двигательных нарушений с уменьшением показателей шкалы UPDRS на 14,6%. Повседневная активность пациентов увеличилась на 11,9% к концу 3-го месяца комбинированной терапии. Двигательная активность возросла на 13,2% от исходного уровня.

При добавлении пронорана удалось снизить суточную дозу леводопасодержащих препаратов на 9%. Средняя суточная доза препаратов леводопы через 3 месяца исследования составила в среднем $507,5 \pm 116,7$ мг/сут.

За 3 месяца комбинированной терапии леводопасодержащими средствами и пронораном выраженность гипокинезии, оцениваемая соответствующими пунктами III части шкалы UPDRS, уменьшилась на 6,0%, ригидности – на 8% и тремора – на 4%.

Добавление пронорана к проводимой леводопасодержащей терапии уменьшало выраженность феномена «истощения», оцениваемого по шкале BSF, на 16%, а феномена «включения-выключения» – на 23,7%. У исследуемых больных продолжительность периода «выключения», оцениваемая по дневникам пациентов, в среднем сократилась на $0,53 \pm 0,47$ часа (уменьшилась на 21,5%) и на 23% увеличилась продолжительность периода «включения». Кроме того, отмечалось увеличение продолжительности действия однократной дозы леводопасодержащих средств в среднем на 25 минут, что составило 5,5%.

Таблица 1. Динамика дозы леводопы, а также показателей по III части шкалы UPDRS за время наблюдения.

Показатели	Время наблюдения			
	До лечения	1 месяц	2 месяц	3 месяц
Доза леводопы, мг:	559,5 ± 138,3	540,0 ± 122,2	515,0 ± 119,7	507,5 ± 116,7
% уменьшения от исходного уровня		-3,4	-8	-9
UPDRS часть III, баллы	30,2 ± 8,3	28,6 ± 8,2	26,4 ± 9,2	25,8 ± 9,4
% уменьшения от исходного уровня		-5,3	-12,6	-14,6

На фоне проводимой комбинированной терапии отмечалось уменьшение выраженности дискинезий периода «выключения» на 37% и дискинезий пика дозы – на 17,4%.

Таблица 2. Динамика выраженности моторных флуктуаций и дискинезий на фоне лечения леводопасодержащими средствами в комбинации с пронораном (по данным шкалы BSF).

Показатели (баллы)	Время наблюдения		
	До лечения	1-й месяц	3-й месяц
Феномен «истощения дозы» леводопы	2,57 ± 1,12	2,35 ± 0,94	2,15 ± 0,78
Феномен «включения-выключения»	1,86 ± 0,78	1,59 ± 0,32	1,42 ± 0,98
Продолжительность периода «выключения»	2,46 ± 0,65	2,14 ± 0,54	1,93 ± 0,72
Дискинезия пика дозы	2,3 ± 0,76	2,1 ± 0,81	1,9 ± 0,94
Дискинезия «выключения»	3,3 ± 1,89	2,57 ± 2,02	2,07 ± 1,65

К концу 3-го месяца терапии хороший эффект комбинированной терапии наблюдался у 4 (40%) больных БП, умеренный – у 3 (30%), минимальный – у 2 (20%), а у одного пациента (10%) эффект отсутствовал.

Побочные эффекты в виде тошноты отмечались у 2 больных в начале добавления к схеме лечения пронорана, которые впоследствии регрессировали на фоне приема мотилиума.

Переносимость пронорана по мнению врача и пациентов – хорошая (1 балл), у 80% пациентов не отмечено побочных эффектов, у 2 человек (20%) отмечен наиболее распространенный побочный эффект – тошнота в первые дни приема препарата. Случаев аллергических реакций, ортостатической гипотензии, психических расстройств не отмечено. За 3 месяца приема препарата отмены и корректировки дозы не проводилось.

Таким образом, назначение пирибедила (пронорана) больным с поздними стадиями БП, получающим леводопасодержащие средства, приводит к увеличению продолжительности периода «включения», снижению продолжительности периода «выключения», нарастанию продолжительности и эффективности действия однократной дозы леводопасодержащего средства, уменьшению выраженности дискинезий пика дозы и периода «выключения».

На поздней стадии БП дополнительное назначение пронорана вместе с леводопасодержащими средствами позволяет сохранить эффективность проводимой терапии при снижении общей суточной дозы леводопы. Терапия пронораном в комбинации с леводопасодержащими средствами пациентов на поздних стадиях БП вызывает улучшение повседневной активности, показателей качества жизни.

Также отмечена хорошая переносимость препарата, которая дает возможность назначать проноран практически каждому пациенту с БП.

Литература

1. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М.: МЕДпресс, 1999.
2. Левин О.С. Развитие моторных флуктуаций у больных с различными стадиями болезни Паркинсона. Атмосфера. Нервные болезни 2005; 1: 10-16.
3. Левин О.С., Федорова Н.В., Смоленцева И.Г. Применение агонистов дофаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона. В кн.: Диагностика и лечение экстрапирамидных заболеваний. М., 2000: 48-59.
4. Шток В.Н., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. В кн.: Экстрапирамидные расстройства: руководство по диагностике и лечению (под ред. В.Н.Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С.Левина). М.: Медпресс-информ, 2002: 87-124.
5. Яхно Н.Н. Современные подходы к лекарственному лечению болезни Паркинсона. Клиническая фармакология и терапия 1994; 3-4: 92-97.

Использование ботулинотерапии для лечения камптокормии у пациентов с болезнью Паркинсона (клинический случай)

А.П. Коваленко

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург)

Камптокормия (КК) как симптом встречается при многих неврологических заболеваниях, самым частым из которых является болезнь Паркинсона (БП). Она характеризуется патологической позой с насильственным наклоном туловища вперед и возникает в вертикальном положении, усиливается при длительном стоянии или ходьбе и уменьшается в горизонтальном положении. Формирование этого симптома у пациентов с БП приводит к вынужденной позе, нарастанию постуральной нестабильности и увеличивает риск падений. КК значительно инвалидизирует пациентов, приводит к нарушению передвижения и самообслуживания.

Информация об эпидемиологии и патогенезе данного симптома весьма скудна. В качестве причин развития КК при БП предполагают сегментарную аксиальную дистонию и/или локальную миопатию паравертебральных мышц, однако точные механизмы остаются неустановленными. Явной связи между выраженностью камптокормии и режимом приема, суточными дозами леводопы не наблюдается, при этом имеются данные о возникновении феномена после начала терапии агонистом дофамина прамипексолом, при этом у большинства пациентов симптом исчезает после отмены препарата (Артемьев, Нодель, 2012). По данным Н.В. Фёдоровой (2013), в 62,9% случаев камптокормия проявлялась уже в положении сидя, у 30% больных сразу после приема вертикального положения, однако у всех пациентов исчезала в положении лежа на спине. 37,1% пациентов использовали палочку при ходьбе; 5,7% больных были вынуждены использовать ходунки; у 88,6% больных отмечались боли в спине.

Проблема камптокормии, при достаточно низкой частоте встречаемости, трудноразрешима. Если конкретный случай не связан на прямую с приёмом агониста дофаминовых рецепторов, то вероятность успеха терапии невелика. Лечение КК при БП включает коррекцию противопаркинсонической терапии, инъекции ботулотоксина (БТА) и ортопедические вмешательства, однако его результаты чаще всего неудовлетворительны. Ряд авторов сообщает об эффективности применения электростимуляции глубоких структур головного мозга, но эти данные так же не находят своего безусловного подтверждения.

Использование ботулинических токсинов типа А (БТА) в коррекции симптома не однозначно. Даже по методологии введения БТА среди медицинского сообщества не выработан консенсус о том, дистония или спастичность мышц (и каких мышц?) является ведущим фактором в структуре камптокормии. Часть авторов говорит о преимущественном вовлечении в процесс *m. oblique abdominis* с обеих сторон (Райхель, 2012), в то время как З.А. Залялова (2012) обращает внимание, что основной мышцей для введения БТА должна быть *m. rectus abdominis*. Результаты применения БТА (Von Coelln et al., 2008; Defazio, 2008) показывают, что введение БТА в *m. iliopsoas* приводит к уменьшению дистонии, а введение в поясничные паравертебральные мышцы не оказывает такого эффекта. При этом факт, что основной мышцей, участвующей в сгибании туловища, является *m. iliopsoas*, общеизвестен.

В нашу клинику в декабре 2013 года обратилась пациентка Б., 66 лет, страдающая БП около 10 лет. Последние 5 лет в структуре заболевания стали появляться признаки камптокормии, которые резко усилились летом 2013 года на фоне введения в схему противопаркинсонической терапии прамипексола. Коррекция медикаментозной терапии и отмена препарата улучшили состояние на 3–4 месяца, после чего симптом камптокормии начали медленно прогрессировать. Пациентка стала использовать для ходьбы трости и ходунки, возникли боли в спине, перестала самостоятельно выходить из дома.

С целью коррекции камптокормии в декабре 2013 года пациентке было проведено введение ботулинического токсина типа А (Диспорт) в общей дозе 1000 Ед. Мышцами-мишенями являлись *m. oblique abdominis int. et ext.* (по 200 Ед, суммарно в каждую мышцу с обеих сторон) и *m. rectus abdominis* (по 100 Ед, с обеих сторон). Эффект был незначителен и кратковременен.

В июне 2013 года было проведено повторное введение БТА 1000 Ед (Диспорт). Схема введения была изменена, мы перераспределили препарат в пользу увеличения дозы введения в *m. rectus abdominis*. Мышцами-мишенями являлись *m. oblique abdominis ext.* (по 200 Ед с обеих сторон), *m. oblique abdominis int.* (по 50 Ед с обеих сторон) и

m. rectus abdominis (по 250 Ед с обеих сторон). Эффект не наблюдался. В августе 2013 года было проведено доведение БТА 300 Ед (в данном случае использовался Ксеомин) в m. oblique abdominis (по 75 Ед, суммарно в каждую мышцу с обеих сторон). Таким образом, в пересчете единиц действия пациентке летом 2013 года было введено суммарно в мышцы передней брюшной стенки около 2000 Ед Диспорта (что соответствует 600 Ед Ксеомина). Отчетливого эффекта не наблюдалось.

В мае 2014 года было принято решение о принципиальном изменении схемы введения препарата. Был введен БТА в общей дозе 400 Ед Ксеомина (соответствует примерно 1400 Ед Диспорта). Схема введения была построена следующим образом: m. iliopsoas по 100 Ед с обеих сторон; m. oblique abdominis int. et ext. по 50 Ед с обеих сторон. Основной мышцей-мишенью в данном случае была выбрана m. iliopsoas. Введение в эту мышцу сопряжено со значительными трудностями. Только введение под контролем КТ даёт уверенность в точном попадании препарата в m. iliopsoas.

В условиях кабинета компьютерной томографии, после КТ-разметки и инфильтрационной анестезии 0,5% раствором новокаина в m. iliopsoas с обеих сторон были введены пункционные иглы (глубина введения 9 см).



Рисунок 1. Компьютерная томограмма на уровне L3, визуализирующая введение игл в m. iliopsoas



Рисунок 2. Компьютерная томограмма на уровне L3, визуализирующая наличие препарата в мышце.

После проведения КТ-контроля нахождения иглы (рис. 1) в каждую мышцу было введено по 100 Ед Ксеомина, что так же было подтверждено КТ-контролем (рис. 2).

В июле, на контрольном осмотре было зафиксировано выраженное улучшение состояния. Пациентка свободно передвигается без тростей, спокойно выходит из дому без посторонней помощи, боли и усталость в спине прекратились (рис. 3).

Таким образом, ботулинический токсин является эффективным средством лечения камптокормии при БП. На данном клиническом примере были отработаны все три известные методики лечения камптокормии введением ботулинического токсина типа А. Свою безусловную эффективность показала методика, в которой основной мышцей-мишенью являлась *m. iliopsoas*.



Рисунок 3. Больная Б. до и через четыре недели после введения БТА.

Роль медицинской реабилитации в лечении болезни Паркинсона

Н.А. Амосова, И.Г. Смоленцева

Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России; Федеральный неврологический центр экстрапирамидных заболеваний и психического здоровья ФМБА России (Москва)

Болезнь Паркинсона (БП), как одно из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний, на фоне увеличивающейся продолжительности жизни населения экономически развитых стран становится социально-значимым. Это связано с неизбежным прогрессированием двигательных и недвигательных нарушений, приводящих к инвалидизации и социальной дезадаптации пациентов.

В последние десятилетия разработаны эффективные методы медикаментозной и нейрохирургической коррекции основных двигательных симптомов заболевания. Однако остаются нерешенными проблемы неизбежного прогрессирования заболевания. Важно отметить, что многие наиболее инвалидизирующие симптомы (постуральная неустойчивость, нарушения ходьбы, когнитивные расстройства) плохо поддаются медикаментозной коррекции в связи со сложным патофизиологическим механизмом их возникновения [1]. Поэтому в последние годы становится все более актуальным применение реабилитационных технологий как патогенетически обоснованного вида лечения [2].

Проведение реабилитационных мероприятий на всех стадиях БП имеет достаточное теоретическое обоснование, подтвержденное большим количеством экспериментальных работ и рандомизированных клинических исследований [2, 3]. С 2001 года в регулярных отчетах библиотеки Кохрейна публикуются данные по исследованиям, посвященным эффективности двигательной и когнитивной реабилитации при БП [4–13]. Большинство исследований посвящены изучению влияния различных методов двигательной и когнитивной реабилитации на выраженность основных симптомов заболевания [14, 15]. И очень немногие исследователи ставили перед собой задачи выработки оптимальных подходов к выбору реабилитационных программ [16–18].

Основными задачами у пациентов с БП являются:

- компенсация нарушенных двигательных и когнитивных функций с помощью специальных методов путем перестройки функциональных систем организма;
- обучение пациентов применению эффективных двигательных и когнитивных стратегий в целях компенсации функционального дефицита;
- улучшение эмоционального состояния, повышение мотивации, самооценки, повседневной активности и, как следствие, улучшение качества жизни.

Проведение реабилитационных мероприятий при БП рекомендовано на всех стадиях заболевания, однако цели, которые ставит перед собой реабилитационная команда, зависят от стадии заболевания пациентов (рис. 1) [19].



Рисунок 1. Цели реабилитации при БП.

На ранних стадиях заболевания, когда двигательная активность еще значимо не снижена, уже возникают аффективные расстройства в виде тревоги и депрессии с развитием фобического синдрома, панического синдрома, сниженной самооценки и других проявлений. В этом случае реабилитация должна быть направлена на замедление темпа снижения двигательной активности и преодоления фобий путем различных приемов и тренингов, профилактика падений, повышение физических возможностей организма.

На развернутых стадиях заболевания, когда двигательная активность существенно снижается, появляются флуктуации состояния на фоне медикаментозной терапии и такие симптомы, как постуральная неустойчивость, изменение позы и ходьбы, реабилитация должна быть направлена на компенсацию утраченных или нарушенных двигательных функций за счет обучения и частичного восстановления правильных двигательных стратегий (удержание позы, коррекция ходьбы и постуральных нарушений). Кроме того, особое внимание необходимо уделять когнитивному тренингу, направленному на тренировку памяти, внимания, зрительно-пространственных функций.

Реабилитацию на поздних стадиях заболевания можно охарактеризовать как «паллиативную», направленную на поддержание витальных функций организма, профилактику жизнеугрожающих осложнений (таких как гнойно-септические состояния, тромбоэмболия легочной артерии, переломы и др.), которые связаны с резко сниженной двигательной активностью, бульбарными нарушениями, вегетативными расстройствами, на облегчение ухода за пациентами.

При БП наиболее актуальны следующие виды реабилитации: двигательная реабилитация, когнитивный тренинг, технологии с биологической обратной связью (БОС) и виртуальной реальностью, психотерапия, логопедическая коррекция речевых нарушений и расстройств глотания, трудотерапия.

Общие правила проведения физической реабилитации для пожилых пациентов были сформулированы Morris M. и соавт. в 2004 г. (таблица 1) [20].

Таблица 1. Общие правила проведения физической реабилитации для пожилых пациентов.

Параметры	Силовые тренировки	Кардиореспираторные тренировки	Тренировки на гибкость
Частота	2–3 раза в нед. (возможна комбинация с кардиотренингом)	3–5 раз в нед.	2–3 раза в нед.
Интенсивность	8–12 повторений	55–80% от макс. ЧСС по возрасту	
Продолжительность	1–3 подхода по 5 мин.	30 мин (или 3 раза по 10 в день)	В течение 30 с для каждой мышцы

Курс двигательной реабилитации продолжительностью 2–6 недель многими авторами считается достаточным, однако в большинстве работ отмечается, что достигнутый эффект от тренировок вскоре истощается. Каким-либо четких рекомендаций по частоте, продолжительности и интенсивности когнитивного тренинга, тренировок с использованием БОС, а также комбинированных программ в настоящее время не сформулировано.

При оценке эффективности реабилитационных программ мы считаем целесообразным использовать домены Международной классификации функционирования и жизнедеятельности человека, так как этой классификацией описывается не группы пациентов с определенными нозологическими формами, а функциональное состояние отдельного индивида. Группой экспертов были выбраны основные методы оценки функций у пациентов с БП (таблица 2).

Основными факторами, влияющими на эффективность реабилитации, считаются: 1) немодифицируемые факторы – пожилой возраст, сопутствующие заболевания, низкая физическая активность, выраженность когнитивных нарушений; 2) частично модифицируемые факторы – выраженность аффективных и поведенческих нарушений; наличие и степень поддержки со стороны родственников или ухаживающих лиц, комплаентность больных, единый подход к разработанной реабилитационной программе и приверженность к ней команды реабилитации.

Нами было проведено несколько нерандомизированных контролируемых исследований по оценке эффективности длительной (до 9 месяцев) комплексной (двигательной и когнитивной) реабилитации у пациентов с БП [26–28]. При формировании программы реабилитации мы комбинировали методы двигательной реабилитации, включающие технологии БОС, с когнитивным тренингом и мультисенсорной виртуальной средой. Продолжительность курса реабилитации составляла 6–9 месяцев. Пациенты посещали клинику в амбулаторном режиме до нескольких раз в неделю. Кроме того, в программу были включены реабилитационные мероприятия на дому

Таблица 2. Результаты реабилитации по категориям Международной классификации функционирования и жизнедеятельности у больных с БП.

Домены МКФ	Определители	Оценка
Функции	- Постуральный контроль - Двигательный контроль	- Тест на ретропульсию - ABC-шкала (Powell, 1995) - Шкала Тинетти (1986) - UPDRS (III часть)
Активность и участие	- Ходьба - Падения - Функциональная активность - Выносливость	- Опросник застываний при ходьбе - Дневник падений - Тест Up-and-Go - Тест на 6 минутную ходьбу
Качество жизни		- Опросник PDQ 39

(Скандинавская ходьба, тредмил-тренинг, использование игровых приставок с мультисенсорными функциями). Критериями оценки эффективности служили влияние на ходьбу, устойчивость, застывания, когнитивные и аффективные нарушения, качество жизни. Всего в исследования было включено 170 пациентов с БП на разных стадиях заболевания. В результате проведенных исследований мы выявили достоверное улучшение ходьбы за счет удлинения шага и скорости переноса центра тяжести, достоверное уменьшение постуральных нарушений. В когнитивной сфере было отмечено достоверное улучшение регуляторных функций и качества жизни за счет повышения мобильности и снижения уровня тревоги и депрессии. Кроме того, мы сравнивали группу пациентов, проходивших реабилитацию в период госпитализации в клинике, с группой, у которой впоследствии подключался амбулаторный этап. Полученные результаты свидетельствуют о большей эффективности длительной реабилитации даже при уменьшении кратности занятий в неделю.

Объединив все последние рекомендации и наш опыт, мы пришли к заключению, что при формировании программы реабилитации у больного БП необходимо: 1) определить цель реабилитации, на что она направлена; 2) определить возможность проведения реабилитации с учетом тяжести двигательных и недвигательных проявлений заболевания, наличия сопутствующих заболеваний, оценить риски; 3) определить методики реабилитации, длительность и частоту занятий для конкретного больного; 4) определить место проведения реабилитационных мероприятий (амбулаторно, стационарно, на дому); 5) оценить эффективность проводимых реабилитационных мероприятий, при необходимости – их коррекция; 6) организовать поддержку со стороны родственников или ухаживающих лиц; 7) контролировать состояние здоровья больного специалистами, при необходимости – коррекция; 8) учитывать стоимость применяемых методик.

Таким образом, реабилитация при БП может считаться равноправной лечебной стратегией лечения БП, наряду с другими видами лечения (фармакотерапия, нейрохирургия). Реабилитация является эффективным и универсальным методом, показанным всем пациентам вне зависимости от стадии заболевания. С помощью реабилитационных методик возможно влияние на недофаминергические двигательные симптомы и когнитивные нарушения. Реабилитация направлена на увеличение двигательной активности, обучение произвольному контролю над двигательными функциями через корковые механизмы; она также оказывает возможный нейропротективный эффект. В связи с этим реабилитация должна применяться на всех стадиях БП. Занятия могут быть групповыми и индивидуальными, с чередованием упражнений разной направленности. Продолжительность и частота занятий могут выбираться эмпирически в связи с недостаточно накопленным опытом в данной области и отсутствием консенсуса специалистов по данным вопросам.

Литература

1. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона, 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2012.
2. O'Dell S.J., Gross N.B., Fricks A.N. et al. Running wheel exercise enhances recovery from nigrostriatal dopamine injury without inducing neuroprotection. *Neurosci.* 2007; 144: 1141-1151.
3. Petzinger G.M., Walsh J.P., Akopian G. et al. Effects of treadmill exercise on dopaminergic transmission in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned mouse model of basal ganglia injury. *J. Neurosci.* 2007; 27: 5291-5300.
4. Taylor Nizzary T. Therapeutic exercise guidelines for the rehabilitation of older people following fracture. In: Morris M., Schoo A. (eds). *Optimising exercise and physical activity in older people.* Edinburgh: Butterworth-Heinemann, 2004.
5. Fisher B.E., Li Q., Nacca A. et al. Treadmill exercise elevates striatal dopamine D2 receptor binding potential in patients with early Parkinson's disease. *Neuroreport.* 2013; 24: 509-514.
6. Frazzitta G., Bertotti G., Riboldazzi G. et al. Effectiveness of intensive inpatient rehabilitation treatment on disease progression in parkinsonian patients: a randomized controlled trial with 1-year follow-up. *Neurorehabil. Neural Repair.* 2012; 26: 144-150.
7. Briennesse L.A., Emerson M.N. Effects of resistance training for people with Parkinson's disease: a systematic review. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2013; 14: 236-241.
8. Corcos D.M., Robichaud J.A., David F.J. et al. A two-year randomized controlled trial of progressive resistance exercise for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2013 (e-pub ahead of print).
9. Keus S.H., Bloem B.R., Hendriks E.J. et al. Evidence-based analysis of physical therapy in Parkinson's disease with recommendations for practice and research. *Mov. Disord.* 2007; 22: 451-460.
10. Jiang Y., Norman K.E. Effects of visual and auditory cues on gait initiation in people with Parkinson's disease. *Clin. Rehabil.* 2006; 20: 36-45.
11. Saleta A.P., de la Cruz M., Maraver C. et al. Blind Randomized Controlled Study of the Efficacy of Cognitive Training in Parkinson's Disease. *Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com)*. DOI: 10.1002/mds.23688.

12. Allen N.E., Sherrington C., Paul S.S., Canning C.G. Balance and falls in Parkinson's disease: a meta-analysis of the effect of exercise and motor training. *Mov. Disord.* 2011; 26: 1605-1615.
13. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2007; 39: 1435-1445.
14. Похабов Д.В., Абрамов В.Г. Восстановление нарушений ходьбы, включая феномен «застывания», у пациентов с болезнью Паркинсона с использованием метода темпоритмовой коррекции. *Неврол. журн.* 2006; 5: 20-24.
15. Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шапаронова Н.В. Реабилитация неврологических больных. М: МЕДпресс-информ, 2008..
16. Кривонос О.В., Котенко К.В., Смоленцева И.Г., Амосова Н.А., Губайдулина Р.Ф. Двигательная реабилитация при болезни Паркинсона. *Физиотерапевт* 2013; 5: 73-78.
17. Кривонос О.В., Смоленцева И.Г., Амосова Н.А. и др. Реабилитация нарушений ходьбы с застываниями у больных болезнью Паркинсона: методы коррекции в амбулаторных условиях. *Саратовский науч.-мед. журн.* 2013; 4: 798-803.
18. Кривонос О.В., Смоленцева И.Г., Амосова Н.А., Карпова О.В. Преимущества организации длительной когнитивной реабилитации при болезни Паркинсона в специализированном клинико-диагностическом кабинете. *Саратовский науч.-мед. журн.* 2013; 4: 792-797.
19. Samyia H.J. Keus P.T. *Mov. Disord.* 2009; 24: 1-14.
20. Morris M.E. Movement disorders in people with Parkinson disease: a model for physician therapy. *Phys. Ther.* 2000; 80: 578-597.

Мультидисциплинарный подход к ведению больных на поздней стадии болезни Паркинсона

И.Г. Смоленцева, О.В. Кривонос, Н.А. Амосова

Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России; Федеральный неврологический центр экстрапирамидных заболеваний и психического здоровья ФМБА России (Москва)

Болезнь Паркинсона (БП) – это неуклонно прогрессирующее мультисистемное нейродегенеративное заболевание с наличием двигательных нарушений и широкого спектра недвигательных проявлений, которые существенно влияют на качество жизни больных. Так, после пяти лет прогрессирования заболевания у больных существенно начинает снижаться повседневная активность. С течением заболевания клиническая картина модифицируется, приводя на поздней стадии к основным проблемам, связанным с развитием деменции, поведенческих расстройств, апатии, нарушений мочеиспускания, ортостатической гипотензии, сексуальной дисфункции, постуральной неустойчивости, застываний, моторных флуктуаций и дискинезий, нарушением глотания, снижением веса [1].

Поздняя стадия БП

На поздней стадии БП (4 и 5 стадии по шкале Хен–Яра) больные утрачивают способность к полному самообслуживанию и нуждаются в посторонней помощи, имеют выраженные двигательные нарушения, риски падений, когнитивные и психотические расстройства. Среднее время от начала заболевания до инвалидного кресла составляет 14 лет [2], хотя около трети пациентов имеют относительно более медленное прогрессирование и остаются стабильными на протяжении многих лет [3]. С появлением препаратов леводопы и других дофаминергических средств прогрессирование БП стало более медленное, увеличилась выживаемость больных. Однако с течением заболевания эффективность лечения начинает снижаться, появляются новые двигательные нарушения (постуральная неустойчивость, застывания) и недвигательные симптомы, которые не реагируют на дофаминергическую терапию, а в некоторых случаях оказывают отрицательное воздействие, так например, на ортостатическую гипотензию, деменцию, психотические расстройства [4]. У 50% больных через 5 лет заболевания и у 80% больных через 10 лет появляются моторные флуктуации и дискинезии [4, 5].

На поздней стадии тяжесть состояния у больных обусловлена наличием выраженных двигательных нарушений, моторных флуктуаций, дискинезий, деменции, вегетативной недостаточности, психотических расстройств, нарушений сна и бодрствования [4–10]. Особый вклад в развитие инвалидизации и преждевременной смертности вносят недвигательные симптомы. Так, например, развитие деменции связано с ухудшением качества жизни больных и сокращением продолжительности жизни [9]. В начале заболевания, недвигательные симптомы выявляются у 21% больных, а через 7 лет – у 88% больных [5]. Эти симптомы часто не диагностируют при осмотре в связи с ограничением времени поликлинического приема, отсутствием понимания у пациента и ухаживающего лица, что эти симптомы могут быть связаны с заболеванием, или с недостаточной осведомленностью врачей, которые, как правило, обращают внимание только на двигательные проявления. При выявлении недвигательных симптомов может меняться тактика ведения больных с привлечением других специалистов. Развитие деменции и психотических расстройств у больных требует совместного их наблюдения неврологом и психиатром, иногда в условиях медицинских учреждений.

Состояние больных может осложняться развитием периодов декомпенсации БП – быстрого нарастания двигательных и недвигательных нарушений, моторных флуктуаций и дискинезий вследствие резкого снижения дозы или отмены противопаркинсонических препаратов, приема блокаторов дофаминовых рецепторов и седативных препаратов. Иногда декомпенсация может развиваться «спонтанно» в силу неясных причин и вероятно связана с транзиторной резистентностью к дофаминергическим средствам [11]. В 2/3 случаев декомпенсация БП может поддаваться коррекции.

На поздней стадии чаще возникают осложнения заболевания, которые могут быть причиной преждевременной смерти. Это: различные травмы вследствие ортостатической гипотензии, постуральной неустойчивости, застываний; аспирационная пневмония вследствие нарушений глотания, обездвиженности; восходящая мочевиная инфекция вследствие обездвиженности; тромбоэмболия легочной артерии вследствие обездвиженности, обезво-

живания, травм с переломами бедренной кости; пролежни, сепсис и водно-электролитные нарушения, вследствие отказа от приема достаточного количества жидкости при нарушениях глотания [12–14].

Дополнительно на поздней стадии усложняет ведение больных наличие сопутствующих заболеваний, которые чаще представлены язвенной болезнью, гипертонической болезнью, онкологическими заболеваниями, инсультами и инфарктами, сахарным диабетом 2-го типа [13, 14].

Мультидисциплинарный подход

Традиционно, диагностикой и лечением БП занимается невролог. Однако с учетом неуклонного прогрессирования заболевания, становится необходим в клинической практике комплексный междисциплинарный подход к диагностике, лечению и ведению больных, поскольку ни одна специальность в здравоохранении не имеет опыта, чтобы справиться со всеми проявлениями, так например когнитивными, двигательными, социальными и эмоциональными проблемами пациентов с БП [15].

Этот подход необходим не только при назначении и коррекции медикаментозного лечения, связанного с немоторными проявлениями (сердечно-сосудистыми, желудочно-кишечными, мочеполовыми, когнитивными и поведенческими), сопутствующими заболеваниями, но и на применении реабилитационных методов лечения [16]. Такой междисциплинарный подход может включать ряд специалистов в разных областях здравоохранения, в том числе медицинских реабилитологов, эрготерапевтов, логопедов, психологов, диетологов, социальных работников, сексологов и при необходимости — психиатров, урологов, гастроэнтерологов, кардиологов и других [17–19]. В целях эффективной реализации этого подхода невролог в первую очередь должен быть профессионалом и быть способным руководить мультидисциплинарной командой, оценивать эффективность лечения и ухода за пациентами. Наблюдение неврологом позволит оценить адекватность противопаркинсонической терапии соответственно тяжести заболевания и избежать диагностических ошибок. Так, например, недостаточный контроль над своевременным приемом противопаркинсонических препаратов, отмена их при появлении психотических расстройств или назначение препаратов, усугубляющих двигательную активность и психотические расстройства, необоснованная иммобилизация больных могут привести к усугублению тяжести состояния больных с развитием пневмонии или восходящей мочевой инфекции. Важно согласование плановых назначений лекарственных препаратов другими специалистами с неврологом, чтобы избежать усугубления двигательных нарушений, появления или нарастания психотических и когнитивных нарушений.

На поздней стадии применение паллиативных медицинских вмешательств наряду с медицинскими услугами, назначением адекватной терапии включают методы создания благоприятного психологического пространства для больных. Особенно важно осуществлять правильный уход за больными для профилактики развития пролежней, аспирационной или застойной пневмонии, тромбоэмболии, венозных тромбозов, мочевой инфекции.

Не вызывает сомнения, что развитие системы служб социальной защиты, осуществляющих помощь больным в повседневной жизни, снизит финансовую и нематериальную нагрузку на их родственников, которые в некоторых случаях смогут вернуться к полноценному рабочему режиму, что в свою очередь, вероятно, снизит уровень финансовых затрат, связанных с БП.

Ведение мультидисциплинарной командой больных БП может быть сложным, но в конечном итоге принесет пользу и пациенту, и врачу. Позволит уменьшить развитие осложнений заболевания и тем самым увеличить продолжительность жизни больных [17, 18].

Ведение больных БП в условиях специализированного клиничко-диагностического кабинета

Современный подход к ведению пациентов с БП диктует необходимость оказания специализированной неврологической помощи этой категории больных. Организация специализированного кабинета экстрапирамидных расстройств позволяет создать регистр больных с данным заболеванием, проводить квалифицированное углубленное клиническое обследование пациентов, при необходимости инструментальное и лабораторное, осуществлять мультидисциплинарный подход при ведении пациентов БП и на этой основе выработать оптимальную лечебную тактику и индивидуализировать программу реабилитации для улучшения качества жизни [20].

В медицинских учреждениях ФМБА России были выделены специализированные клиничко-диагностические кабинеты по оказанию медицинской помощи больным с экстрапирамидными заболеваниями. За четыре года наблюдения (2009–2013) во внедренном регистре было зарегистрировано 245 больных БП на поздней стадии БП. Данные наблюдения показали увеличение числа больных на поздней стадии, что говорит о лучшей выживаемости. По данным клинического обследования больше половины больных на поздней стадии имели симптомы депрессии, деменции и ортостатической гипотензии и у трети больных выявлялись психотические расстройства (таблица 1).

Таблица 1. Частота встречаемости не двигательных проявлений на разных стадиях заболевания.

Недвигательные проявления БП	Стадии заболевания		
	II стадия (n=112)	III стадия (n=231)	IV–V стадии (n=245)
симптомы депрессии	23 (20,5%)	98 (42,4%)	158 (64,5%)
выраженные когнитивные нарушения	3 (2,7%)	59 (25,5%)	151 (61,6%)
психотические расстройства	–	26 (11,2%)	58 (23,7%)
ортостатическая гипотензия	7 (6,3%)	81 (35,1%)	178 (72,6%)

Из 151 больных с деменцией 26,6% больных были проконсультированы психиатром. Из 158 больных с выявленными симптомами депрессии 36,2% больных проконсультированы психиатром, 1,4% больных – психотерапевтом.

На поздней стадии проводились реабилитационные мероприятия, обучение больных и их родственников уходу. Совместно с неврологом в реабилитационных мероприятиях принимали участие нейропсихолог, психолог, врач по медицинской реабилитации, логопед, эрготерапевт (таблица 2).

Таблица 2. Число больных, направленных на лечение к специалистам на поздней стадии заболевания.

Стадия заболевания	Всего больных	из них направлено на консультацию к врачам-специалистам			
		психологу/нейропсихологу	эрготерапевту	логопеду	врачу ЛФК
IV	187	73	39	14	69
V	58	0	13	0	20
ИТОГО:	245	73	52	14	89

При разработке программы медицинской реабилитации применялся индивидуальный подход к больному с учетом тяжести заболевания, физической подготовки, сопутствующих заболеваний, выраженности аффективных и когнитивных нарушений.

С учетом возраста больных часто выявлялись сопутствующие заболевания: у 51,4% больных – болезни системы кровообращения, из них у 50,3% больных – гипертоническая болезнь, у 47% больных – ИБС; у 22,9% больных – новообразования (доброкачественные и злокачественные); у 16,3% больных – болезни органов пищеварения (язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки или эрозивные гастриты); у 7,4% больных – болезни эндокринной системы (сахарный диабет). В связи с этим было необходимо наблюдение других специалистов: кардиолога, уролога, эндокринолога, гастроэнтеролога, онколога.

Одним из основных компонентов диспансерного наблюдения явилась организация на поздних стадиях заболевания паллиативной медицинской помощи больным.

Мы определили медицинскую помощь как комплекс медицинских вмешательств, способствующих улучшению качества жизни больных БП и их семей, включающий предупреждение осложнений заболевания и облегчение состояния больных, уход за больными и психологическую поддержку.

Данные методы включают психологическую и моральную поддержку больного, помощь в организации его жизни, взаимодействие со службами социальной защиты, помощь родственникам в организации правильного ухода, беседы с больными.

Организация паллиативной медицинской помощи включала в себя: 1) раннее информирование органов социальной защиты о необходимости организации социальной поддержки больному; 2) совместную с социальной защитой разработку индивидуальных программ ведения больных; 3) проведение специальных образовательных и обучающих мероприятий по организации жизни и питания больного с привлечением родственников больного; 4) переход работы клинично-диагностического кабинета с активного вызова на себя на посещение больного на дому; 5) усиление психологической работы с больным и родственниками.

Используя комплексный подход, паллиативная медицинская помощь была направлена на нужды больных и их родственников, что позволяет улучшить качество жизни и может оказать позитивное влияние на течение за-

болевания. Ее применение начиналось с первых дней выявления ограничения жизнедеятельности пациента параллельно с другими видами лечения, направленными на продление активной жизни больного.

При формировании индивидуальной программы на ранних этапах оценивалась способность к самообслуживанию: 1) удовлетворение основных физиологических потребностей, управление физиологическими отправлениями; 2) соблюдение правил личной гигиены; 3) возможность одеваться и раздеваться; 4) возможность самостоятельно приготовить пищу; 5) выполнение повседневных бытовых потребностей; 6) пользование постельным бельем и другими постельными принадлежностями, возможность самостоятельно сменить белье; 7) сохранение способности самостоятельно стирать, чистить и ремонтировать одежду; 8) пользование бытовыми приспособлениями и приборами; 9) возможность самостоятельной уборки помещения. Также проводилась оценка: 1) нуждаемости во вспомогательных средствах, возможности коррекции способности к самообслуживанию с помощью вспомогательных средств и адаптации жилища; 2) нуждаемости в посторонней помощи и ее временные рамки (постоянно, 2 раза в день, один раз в день, один раз в неделю и т.д.).

Паллиативную медицинскую помощь оказывали сами медицинские работники клиничко-диагностических кабинетов по мере возникновения потребности и до того, как симптомы станут неконтролируемыми. Большое внимание уделялось помощи на дому с привлечением родственников больного.

Таким образом, проведение мероприятий по организации специализированных клиничко-диагностических кабинетов показало необходимость и преимущества мультидисциплинарного подхода к больным, особенно на поздней стадии БП, что позволило улучшить качество оказания медицинской помощи.

Литература

1. Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению (под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина). М.: МЕДпресс-информ, 2002.
2. Hoehn M.M. Parkinsonism treated with levodopa: progression and mortality. *J. Neural Transm.* 1983; 19 (Suppl.): 253-264.
3. Poewe W.H., Wenning G.K. The natural history of Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 1998; 44 (Suppl.): S1-S9.
4. Schrag A., Dodel R., Spotke A. et al. Rate of clinical progression in Parkinson's disease. A prospective study. *Mov. Disord.* 2007; 22: 938-945.
5. Hely M.A., Morris J.G., Reid W.G., Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov. Disord.* 2005; 20: 190-199.
6. Chaudhuri K.R., Scharira A.H.V. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 464-474.
7. Смоленцева И.Г. Моторные и немоторные нарушения на развернутой и поздней стадиях болезни Паркинсона. Дис. ... докт. мед. наук. М., 2011.
8. Иллариошкин, С. Н. Основные принципы терапии болезни Паркинсона. *Русский мед. журн.* 2004; 10: 604-608.
9. Голубев В.Л. Основные вопросы терапии поздних стадий болезни Паркинсона. *Журн. неврол. психиатрии им. С.С.Корсакова* 2007; 11: 68-76
10. Нодель М.Р. Недвигательные нарушения болезни Паркинсона. *Доктор Ру. Неврол.* 2009; 4: 12-16.
11. Левин О.С. Декомпенсация при болезни Паркинсона. *Неврол. журн.* 2007; 1: 8-15.
12. Post B., Muslimovic D., van Geloven N. et al. Progression and prognostic factors of motor impairment, disability and quality of life in newly diagnosed Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2011; 26: 449-456.
13. Politis M., Wu K., Molloy S. et al. Parkinson's disease symptoms: the patient's perspective. *Mov. Disord.* 2010; 25: 1646-1651.
14. Смоленцева И.Г., Чупина Л.П., Кривонос О.В., Амосова Н.А. Причины госпитализаций и смерти при болезни Паркинсона по результатам 3-х летнего проспективного исследования. *Клин. неврол.* 2013; 2: 18-26.
15. Keus S.H.J., Oude Nijhuis L.B., Nijkrake M.J. et al. Improving community healthcare for patients with Parkinson's disease: the dutch model. *Parkinson's Dis.* 2012; 2012: 543426.
16. Протокол ведения больных. Болезнь Паркинсона. *Пробл. стандартизации в здравоохранении* 2005; 3: 74-166.
17. Post B., van der Eijk M., Munneke M., Bloem B.R. Multidisciplinary care for Parkinson's disease: not if, but how! *Pract. Neurol.* 2011; 11: 58-61.
18. Prizer P., Browner N. The integrative care of Parkinson's disease: a systematic review. *J. Parkinson's Dis.* 2012; 2: 79-86.
19. Кривонос О.В., Котенко К.В., Смоленцева И.Г. и др. Двигательная реабилитация при болезни Паркинсона. *Физиотерапевт* 2013; 5: 73-78.
20. Кривонос О.В. Научное обоснование и разработка региональной модели организации медицинской помощи больным болезнью Паркинсона в современных социально-экономических условиях. Дис. ... докт. мед. наук. М., 2014.

Возможный нейропротективный эффект метода темпоритмовой коррекции ходьбы при болезни Паркинсона

Д.В. Похабов, В.Г. Абрамов, Ю.В. Нестерова

*Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого;
Сибирский клинический центр ФМБА России (Красноярск)*

Болезнь Паркинсона (БП) — одно из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний, которым страдают более 4 млн. человек в мире [4]. Вопрос о замедлении прогрессирования БП, предотвращении гибели нейронов и снижении темпа появления новых симптомов является актуальным. Такой эффект на течение неврологических заболеваний получил название нейропротекторный, или модифицирующий, т.е. замедляющий скорость прогрессирования [7].

Одним из наиболее значимых двигательных нарушений у больных с БП является нарушение ходьбы. Именно выраженностью указанных нарушений в решающей степени определяется тяжесть состояния больного БП и качество его жизни. В многочисленных исследованиях, проведенных за последние годы, авторы приходят к выводу, что нарушение ходьбы служит самостоятельным проявлением БП, которое имеет свой особый патогенез, требует специфического подхода в лечении и, по видимому, может считаться пятым кардинальным признаком паркинсонизма, наряду с гипокинезией, ригидностью, тремором покоя и постуральными расстройствами [1, 5, 8, 9, 11, 13].

Очень важный в практическом отношении вопрос лечения и немедикаментозной коррекции нарушений ходьбы при БП и сосудистом паркинсонизме (СП) остается нерешенным, что связано с недостатком знаний о патогенезе и нейрохимическом субстрате изменений походки при БП и СП [14, 18]. Так, на ранних стадиях БП могут быть эффективны различные противопаркинсонические средства, вследствие того, что на данном этапе нарушения ходьбы преимущественно обусловлены ригидностью и гипокинезией. [2, 3, 8, 9, 11–13, 16]. Однако по мере прогрессирования заболевания нарушения ходьбы в большей степени становятся обусловлены постуральными расстройствами. При этом ни один из противопаркинсонических препаратов достоверно не влияет на данную симптоматику [5, 11, 13]. Что касается СП, то здесь ситуация осложняется еще и неэффективностью леводопы у большинства больных [6, 11, 16, 17].

Нами были отобраны 180 больных с БП, 90 из которых — со 2-й стадией по шкале Хен и Яра, 90 — с 3-й стадией заболевания. Все пациенты, преимущественно с акинетико-ригидной формой БП, методом стратификационной рандомизации были распределены на следующие группы:

1 группа — 30 больных с БП, 2-й стадией по Хен и Яру (в дальнейшем — БП, 2 ст.), в возрасте от 55 до 75 лет, средний возраст $62,0 \pm 5,8$ лет, 18 мужчин и 12 женщин, которым одновременно проводилась оптимизация фармакологических схем лечения (ОФСЛ) в сочетании с методом темпо-ритмической коррекции (ТРК) ходьбы в течение 21 дня. В последующем, в течение 6 месяцев, фармакологическое лечение не менялось, а в лечении использовался метод темпоритмической коррекции (ТРК) ходьбы.

2 группа — 30 больных с БП, 2 ст. в возрасте от 55 до 75 лет, средний возраст $62,8 \pm 6,0$ лет, 18 мужчин и 12 женщин, которым в течение 21 дня проводилась только ОФСЛ, после проведения которой фармакологическое лечение не менялось. С 22-го дня и в течение последующих 6 месяцев использовался метод ТРК ходьбы.

3 группа — 30 больных с БП, 2 ст. в возрасте от 55 до 75 лет, средний возраст $63,0 \pm 5,9$, 18 мужчин и 12 женщин, которым проводилась только ОФСЛ в течение 21 дня, а в течение последующих 6 месяцев терапия не менялась. Метод ТРК ходьбы в данной группе не применялся. Данная группа являлась контрольной относительно групп 3 и 4.

Аналогично были распределены больные БП с 3-й стадией по Хен и Яру (в дальнейшем — БП, 3 ст.):

4 группа — 30 больных с БП, 3 ст. в возрасте от 55 до 75 лет, средний возраст $65,2 \pm 6,0$ лет, 18 мужчин и 12 женщин, которым одновременно проводилась ОФСЛ в сочетании с методом ТРК ходьбы в течение 21 дня. В последующем, в течение 6 месяцев, фармакологическое лечение не менялось, а в лечении использовался метод ТРК ходьбы.

5 группа — 30 больных с БП, 3 ст. в возрасте от 55 до 75 лет, средний возраст $66,0 \pm 5,7$ лет, 18 мужчин и 12 женщин, которым в течение 21 дня проводилась только ОФСЛ, после проведения которой фармакологическое лечение не менялось. С 22-го дня и в течении последующих 6 месяцев использовался метод ТРК ходьбы.

6 группа — 30 больных с БП, 3 ст. в возрасте от 55 до 75 лет, средний $65,4 \pm 5,7$ лет, 18 мужчин и 12 женщин, которым проводилась только ОФСЛ в течение 21 дня, а в течение последующих 6 месяцев терапия не менялась. Метод ТРК ходьбы в данной группе не применялся. Данная группа являлась контрольной относительно групп 6 и 7.

Распределение больных с БП, 2 ст. на 1 и 2 группы, и с БП, 3 ст. — на 4 и 5 группы проводилось с целью сравнения эффективности раннего включения метода ТРК ходьбы в схемы лечения пациентов.

Для объективизации параметров ходьбы нами, совместно с опытно-конструкторским бюро Горно-химического комбината г. Железнодорожска Красноярского края, была создана специальная установка — «Устройство для определения шагоскоростных характеристик человека» (УОШХЧ) (патент на изобретение № 2321345, зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 10 апреля 2008 г.).

Анализировали следующие параметры ходьбы:

1. Средняя длина шага (СДШ) испытуемого. Данный параметр автоматически рассчитывался компьютерной программой УОШХЧ, на основании суммирования всех длин шага испытуемого, кроме двух первых и двух последних, и последующего деления суммы длин шагов на число учтенных шагов.

2. Для облегчения клинической интерпретации исследования возникла необходимость введения дополнительного расчетного параметра, позволяющего сопоставить результаты у разных испытуемых. В связи с этим был введен коэффициент вариабельности шага (КВШ), вычисляемый по формуле:

$$КВШ = \frac{(\text{максимальная длина шага} - \text{минимальная длина шага})}{\text{средняя длина шага}} \quad (1)$$

3. Стандартное отклонение средней длины шага (СО) также позволяет судить о вариабельности шага, однако трактовка результатов затрудняется размерностью показателя (сантиметры в данном случае).

4. Исходя из этих соображений, был дополнительно введен другой относительный коэффициент — индивидуальный коэффициент стандартного отклонения (ИКСО), вычисляемый по формуле:

$$ИКСО = \frac{\text{стандартное отклонение средней длины шага}}{\text{средняя длина шага}} \quad (2)$$

Сравнительную оценку степени нарушений ходьбы в группах больных с БП и СП и эффективности проводимой терапии проводили с помощью Шкалы нарушений ходьбы и равновесия (GABS — Gait and Balance Scale) (Thomas, Jankovic et al., 2004). С целью определения влияния нарушений походки и динамики её восстановления на качество жизни больных с БП и СП мы в процессе исследования использовали опросник качества жизни больных с болезнью Паркинсона (PDQ-39) (de Boer et al., 1996).

В ходе исследования проводилась коррекция терапии в течение 21 дня. При этом, в соответствии с изложенными выше принципами, противопаркинсонические препараты назначались, отменялись или заменялись. Осуществлялся подбор суточной и разовой доз, режим дозирования. По прошествии 21 дня и до 6 месяцев коррекции доз не проводилось.

Применялся способ лечения нарушений ходьбы при паркинсонизме (патент № 2281695, зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 20 августа 2006 г.), заключающийся в использовании ТРК ходьбы пациентов.

Для проверки различимости выделенных групп применялись следующие методы: построение автоматической классификации и проверка статистической разделимости классов (групп), выделенных больных сформированных по клиническим признакам. Построение автоматической классификации проводилось с помощью пакета программ «STATISTICA 6.0».

1. Результаты терапии больных с БП, 2 ст.

В результате проведенного исследования метод ТРК, использованный в схемах лечения больных с БП, находящихся на 2-й стадии болезни по Хен и Яру, показал более высокую эффективность в восстановлении походки в сравнении с применением ОФСЛ. Так, положительная динамика показателей ходьбы (СДШ, КВШ, СО, ИКСО) многократно превзошла таковые у больных, в лечении которых применялись только антипаркинсонические препараты (см. рис. 1, 2).

Полученные данные восстановления походки доказали необходимость более раннего подключения метода ТРК в программу терапии больных со 2-й стадией БП. Так, спустя 42 дня от начала терапии прирост по СДШ в

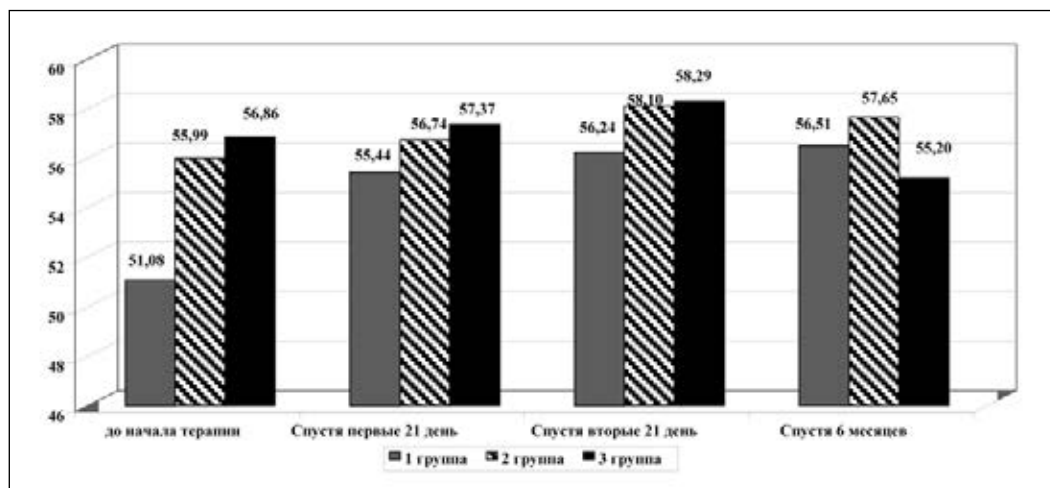


Рисунок 1. Средняя длина шага в группах 1, 2, 3 в динамике.

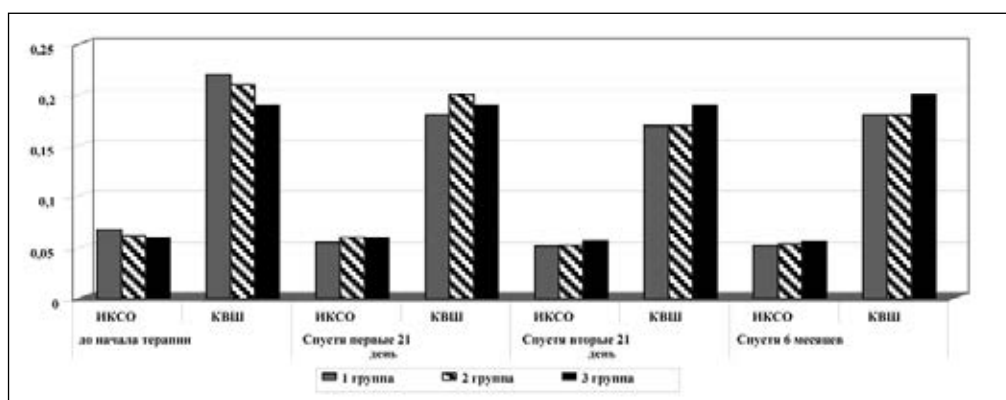


Рисунок 2. Средние значения КВШ и ИКСО в группах 1, 2, 3 в динамике.

1-й группе больных превысил таковой во 2-й группе (ОФСЛ, а спустя 21 день + ТРК) в 2,44 раза и в 3-й группе (только ОФСЛ) в 3,6 раза (см. рис. 1). Аналогичная динамика, в плане снижения показателей КВШ и ИКСО, прослеживается и по анализу вариабельности шага (см. рис. 2).

В целях закрепления эффекта курса восстановления каждому пациенту выдавалась аудиокассета с записью индивидуального ритма звуковой стимуляции, которую больные использовали при ходьбе уже в амбулаторных условиях (по квартире, прогулках на улице), прибегая к помощи портативного аудиоплеера, флешплеера или созданного устройства для тренировки ходьбы. Такая практика исходила из того факта, что эффект восстановления походки быстро угасал при самостоятельной ходьбе пациентов в произвольном темпе, без подкрепления экзогенной аудиостимуляции. Пациент «сбивался» на свой патологический паттерн ходьбы, характерный для БП (например – «семяющая походка»). Видимо, в некоторой степени, с этим явлением, а также с неизбежным прогрессированием БП, связано небольшое снижение СДШ во 2-й группе – с 58,10 до 57,65 см, и увеличение КВШ в 1-й группе пациентов (см. рис. 1, 2).

Однако, для анализа полной картины лечения, которая в целом имела устойчивую положительную динамику, необходимо подчеркнуть, что схема фармакологического лечения (ОФСЛ) по прошествии 21 дня лечения не менялась до окончания исследования (6 месяцев) во всех 3 группах больных, тем более, что для 3-й группы (только ОФСЛ) в том же временном интервале СДШ уменьшилась еще более значительно (с 58,29 до 55,20), а КВШ вырос с 0,19 до 0,20 (см. рис. 1, 2).

Полученные результаты говорят о низком влиянии антипаркинсонических препаратов на походку пациентов. Результаты проверки различимости групп больных со 2-й стадией БП с разными схемами лечения достоверно показали, что с использованием метода ТРК в схемах лечения пациентов эффективнее восстанавливается ходьба

больных, что в большей степени отражают параметры оценки вариабельности шага КВШ и ИКСО, и в несколько меньшей степени – СДШ.

Фармакоэкономический эффект от использования метода ТРК в схемах лечения демонстрируется ощутимым снижением расходов на антипаркинсонические препараты в группах, где он применялся. Так, в 1-й группе (ОФСЛ+ТРК) расходы на одного пациента в рамках дополнительного лекарственного обеспечения составили 536,63 руб. в месяц, в то время как во 2-й (ОФСЛ, а спустя 21 день + ТРК) и 3-й группах (только ОФСЛ) – 563,24 руб. в месяц и 685,91 руб. в месяц, соответственно.

2. Результаты терапии больных с БП, 3 ст.

Нарушения ходьбы у пациентов с 3-й стадией БП по Хен и Яру более значимы, как в плане полученных нами объективных показателей походки (СДШ – $37,5 \pm 6,0$; КВШ – $0,512 \pm 0,07$, в сравнении с таковыми у больных с БП, 2 ст. – $54,64 \pm 7,67$ и $0,206 \pm 0,039$ соответственно), так и в плане их влияния на степень самообслуживания и качество жизни (GABS – $7,39 \pm 3,33$; PDQ – $9,13 \pm 3,9$, в сравнении с таковыми у больных с БП, 2 ст. – $1,64 \pm 2,7$ и $3,16 \pm 2,81$ соответственно). Положительный эффект в результате применения в схемах лечения больных БП, 3 ст. метода ТРК ходьбы позволяет говорить о необходимости включения данного метода в лечебно-реабилитационные мероприятия на 3-й стадии БП. Так, у некоторых пациентов с БП, 3 ст. эффект от применения метода ТРК ходьбы сравним с «драматическим» действием леводопапрепаратов.

Полученные результаты объясняются следующим. В результате усиления коркового контроля над ходьбой с вовлечением различных двигательных синергий (предполагаемый механизм воздействия метода ТРК) прирост шага, изначально малой длины, у больных с БП, 3 ст. визуально и объективно более ощутим как в плане увеличения длины шага, так и в уменьшении его вариабельности (длина шага, в ряде случаев, возрастала в 1,5–2 раза). Необходимо отметить в этой связи, что диапазон частот звуковых сигналов, используемый в коррекции походки больных с БП, 2 ст., составлял от 85 до 95 сигналов в минуту, тогда как у больных с БП, 3 ст. – 70–90. Эти результаты также могут говорить о снижении шагоскоростных возможностей больных с БП по мере прогрессирования заболевания. Анализ различимости групп больных с БП, 3 ст. с разными схемами лечения достоверно показал, что с использованием метода ТРК походка восстанавливается эффективнее, что отражается в динамике всех используемых параметров инструментальной оценки ходьбы (СДШ, КВШ, ИКСО, СО) (см. рис. 3, 4).

Положительная динамика показателей походки у пациентов с БП, 3 ст. от применения в схемах лечения метода ТРК к 42-му дню терапии (4-я группа больных), где СДШ и КВШ достигали 50,49 и 0,24 соответственно, позволяет выдвинуть гипотезу о замедлении скорости прогрессирования нейродегенеративного процесса при БП в результате использования метода ТРК, т.к. полученные результаты оказались сопоставимы с таковыми у больных с БП, 2 ст. из 2-й группы до лечения (СДШ – 51,08, КВШ – 0,22). Данные результаты подтверждаются многочисленными наблюдениями за пациентами, которые используют методику ТРК ходьбы в течение 5–7 лет, что позволяет больным не форсировать повышение доз антипаркинсонических препаратов. Таким образом, увеличивается интервал между стадиями БП, отодвигаются сроки появления новых симптомов возможные побочные эффекты высоких доз лекарственных средств.

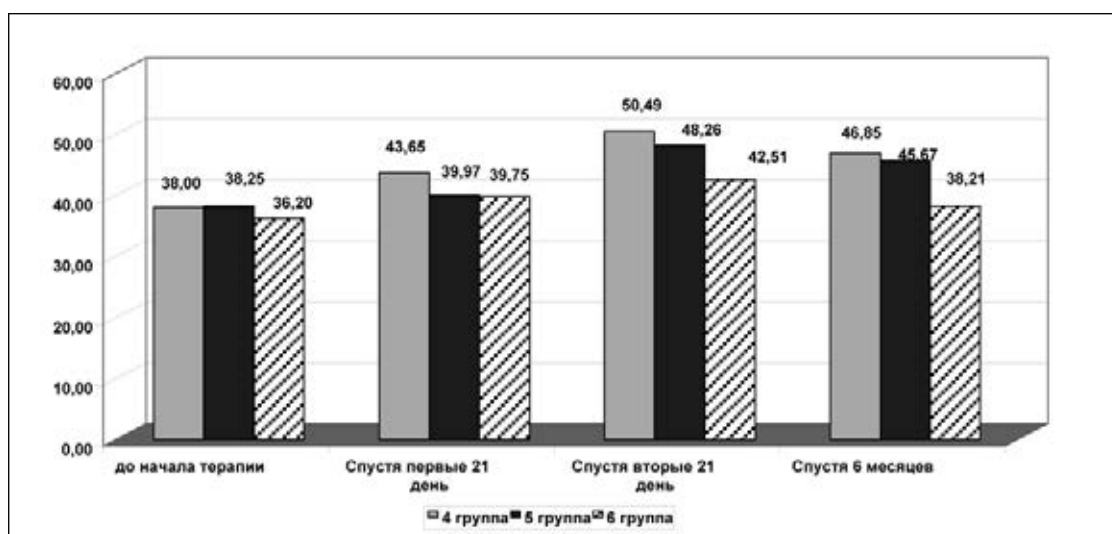


Рисунок 3. Средняя длина шага в группах 4, 5, 6 в динамике.

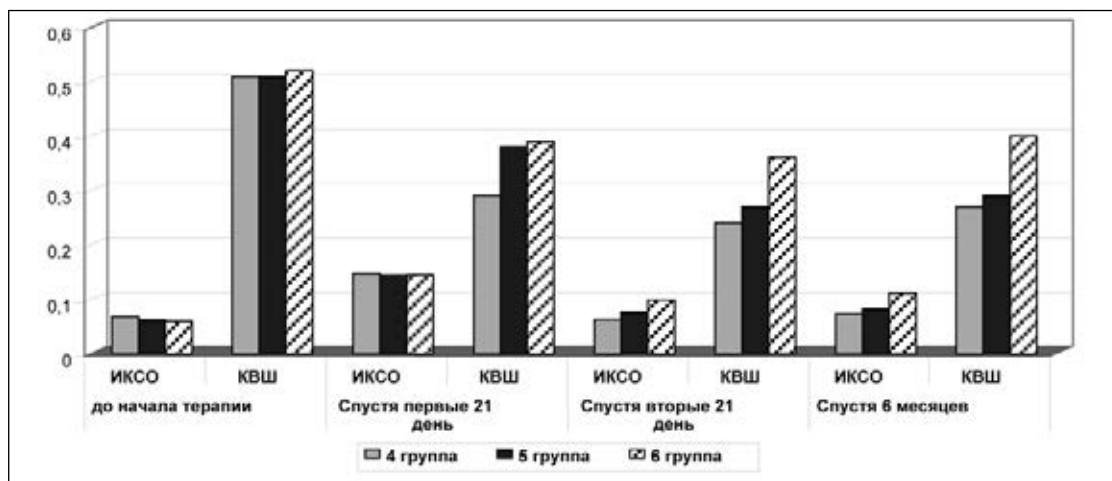


Рисунок 4. Средние значения KVШ и IKCO в группах 4, 5, 6 в динамике.

Проведенное исследование также показало эффективность более раннего подключения метода ТРК в схемы лечения больных с БП с 3-й стадией. Это особенно важно с учетом нарастания на данной стадии БП таких симптомов, как постуральная неустойчивость, негативно влияющих на походку и качество жизни пациентов. Эти симптомы плохо поддаются лечению антипаркинсоническими препаратами.

Необходимо отдельно обсудить пролонгированные результаты воздействия ТРК в процессе исследования. Так, на этапе окончания работы (по прошествии 6 месяцев) во всех группах имеется некоторое ухудшение (в сравнении с 42-м днем) всех показателей. Такое снижение эффективности, в долговременном режиме, имеет место в многочисленных наблюдениях при исследовании эффективности фармакологических и нелекарственных методов лечения. Однако, ухудшение в 6-й группе (только ОФСЛ) существенно более выражено по сравнению с группами больных 6 и 7, где в схемах лечения применялся метод ТРК ходьбы (см. рис. 3, 4).

Фармакоэкономический эффект от использования в схемах лечения пациентов с БП, 3 ст. метода ТРК тоже чрезвычайно актуален. Так, средняя стоимость терапии у одного пациента в группах 4 и 5, где использовался метод ТРК, составила 616,44 и 613,99 руб. в месяц соответственно, а в 6-й группе, где метод ТРК не применялся – 771,97 руб. в месяц.

Литература

1. Антоненко Л.М., Дамулин И.В. Особенности нарушений равновесия и ходьбы при болезни Паркинсона, прогрессирующем надъядерном параличе и мультисистемной атрофии. Неврол. журн. 2005; 3: 41-50.
2. Артемьев Д.В. Современный подход к лечению начальных стадий болезни Паркинсона // Журн. неврол. и психиатрии им. С. С. Корсакова 2005; 11: 55-59.
3. Артемьев Д.В. Эволюция дофаминэргической терапии болезни Паркинсона. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Рук–во для врачей по матер. I Нац. конгресса / Под ред. С. Н. Иллариошкина, Н. Н. Яхно. М., 2008: 147-150.
4. Иллариошкин С.Н. Новый ингибитор МАО-В разагилин – препарат для патогенетического и симптоматического лечения болезни Паркинсона. Атмосфера. Нервные болезни 2008; 3: 7-12.
5. Левин О.С., Юнищенко Н.А. Влияние пирибедила (пронорана) на нарушения ходьбы при болезни Паркинсона. Неврол. журн. 2005; 6: 38-43.
6. Левин О.С. Сосудистый паркинсонизм. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Рук–во для врачей по матер. I Нац. конгресса / Под ред. С.Н. Иллариошкина, Н.Н. Яхно. М., 2008: 229-231.
7. Литвиненко И.В., Одинак М.М. Можем ли мы повлиять на прогрессирование болезни Паркинсона? В кн.: Болезни движений: медицинские и социальные аспекты / под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. М., 2010: 125-131.
8. Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Мирепакс (прамипексол) в лечении двигательных нарушений при болезни Паркинсона. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С.Корсакова 2008; 5: 32-38.
9. Ортель В.Х., Коршунов А.М. Лекарственная терапия болезни Паркинсона. Неврол. журн. 1997; 6: 4-8.
10. Карпова Е.А., Иванова-Смоленская И.А., Черникова Л.А. и др. Постуральные нарушения при болезни Паркинсона. Неврол. журн. 2003; 2: 36-42.
11. Федорова Н.В. Агонисты дофаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Рук–во для врачей по матер. I Нац. конгресса / Под ред. С.Н. Иллариошкина, Н.Н. Яхно. М., 2008: 162-170.
12. Экстрапирамидные расстройства: Рук. по диагностике и лечению / Под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. М.: МЕД-пресс-информ, 2002.
13. Campbell F, Ashburn A., Thomas P. et al. An exploratory study of the consistency of balance control and the mobility of people with Parkinson's disease (PD) between medication doses. Clin. Rehabil. 2003; 17: 318-324.
14. Schaafsma J.D., Giladi N., Balash Y. et al. Gait dynamics in Parkinson's disease: relationship to Parkinsonian features, falls and response to levodopa. J. Neurol. Sci. 2003; 1-2: 47-53.
15. Hanakawa T., Katsumi Y., Fukuyama H. et al. Mechanisms underlying gait disturbance in Parkinson's disease. A single photon emission computed tomography study. Brain 1999; 122: 1271-1282.
16. Narabayashi H. Akinesia in parkinsonism--clinical and pharmacological analysis of parkinsonian symptoms. Bull. Mem. Acad. R. Med. Belg. 1984; 139: 309-320.
17. Parkes J.D., Marsden C.D., Rees J. E. et al. Parkinson's disease, cerebral arteriosclerosis, and senile dementia. Clinical features and response to levodopa. Q. J. Med. 1974; 43: 49-61.
18. Zijlmans J.C.M., Katzenschlager R., Daniel S.E. et al. The L-dopa response in vascular parkinsonism. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2004; 75: 545-547.
19. Morris M., Ianssek R., McGinley J. et al. Three-dimensional gait biomechanics in Parkinson's disease: Evidence for a centrally mediated amplitude regulation disorder. Mov. Disord. 2004; 20: 40-50.

Послеоперационное ведение больных с болезнью Паркинсона на фоне глубокой стимуляции ГОЛОВНОГО МОЗГА

*Е.В. Бриль¹, А.А. Томский^{1,2}, А.А. Гамалея^{1,2}, В.А. Шабалов^{1,2}, Н.В. Федорова¹,
Н.А. Губарева¹*

*¹Российская медицинская академия последипломного образования,
Центр экстрапирамидных заболеваний;*

²НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко РАМН (Москва)

Электростимуляция глубоких структур головного мозга признана во всем мире как эффективный и относительно безопасный метод коррекции осложнений длительной противопаркинсонической терапии (ППТ) у пациентов с болезнью Паркинсона (БП). В течение последних 20 лет более 80 000 пациентам проведена электростимуляция глубоких структур мозга, при этом две трети из них составляют пациенты с БП [5].

Общепринятыми мишенями для нейростимуляции (НС) при БП являются субталамическое ядро (STN), внутренний сегмент бледного шара (GPi), вентральное промежуточное ядро таламуса (VIM). Наиболее часто выполняемой операцией является НС STN. Тщательный отбор больных для нейрохирургического лечения является важнейшим фактором благоприятного исхода хирургического лечения. Идеальный кандидат НС STN – это пациент с ранним началом БП, хорошим ответом на препараты леводопы, имеющий осложнения фармакотерапии: лекарственные дискинезии и/или моторные флуктуации, которые не поддаются медикаментозной коррекции [9].

Вопросы отбора и послеоперационного ведения больных БП требуют участия и взаимодействия команды специалистов: невролога, нейрохирурга, а также нейропсихолога, реабилитолога, а в некоторых случаях и психотерапевта. Неадекватное послеоперационное ведение пациента способно ухудшить результаты даже идеально проведенного нейрохирургического вмешательства.

Вопросы ведения больных БП с имплантированным нейростимулятором можно условно разделить на два этапа: ведение больного в ранние сроки после операции и ведение в отдаленном периоде. В настоящее время нет рандомизированных исследований по ведению пациентов с имплантированным нейростимулятором. Рекомендации специалистов базируются на опыте центров, занимающихся этой проблемой. После имплантации нейростимулятора большинство центров предпочитают отложить подбор начальной программы стимуляции в среднем на срок от 1 до 4 недель. Это связано с реакцией мозга на операционную травму, что, как правило, проявляется временным снижением тяжести двигательных нарушений [1, 4]. Обычно в этот период пациенту назначается дооперационная ППТ, а подбор первичной программы стимуляции может проводиться после выписки больного в амбулаторном режиме. До начала первичного программирования обязательным шагом является проверка сопротивляемости (импеданса) каждого электродного контакта. Исходные значения импеданса необходимы для подтверждения целостности системы для НС. Значения импеданса менее 100 и более 4000 Ом для системы KINETRA и более 40000 Ом для системы Activa свидетельствуют о наличии проблем в системе [1].

Детали программирования зависят от той структуры, в которую имплантирован электрод, однако алгоритм программирования универсален и подчиняется общим закономерностям (рисунок) [1, 3]. Цель подбора программы стимуляции заключается в выборе наиболее эффективного электродного контакта при отсутствии или минимальной выраженности побочных эффектов стимуляции. Целевыми симптомами при стимуляции STN являются ригидность, тремор, брадикинезия и дискинезии; при стимуляции GPi – дискинезии, ригидность и брадикинезия; при стимуляции VIM – тремор и ригидность.

При стимуляции STN первичное программирование осуществляется утром до приема ППТ. После выбора оптимального электродного контакта, как правило, дают сниженную в 1,5–2 раза дозу леводопы, после чего повторно проводится коррекция программы стимуляции, в зависимости от степени эффекта ППТ и наличия дискинезий. Подбор программы при стимуляции GPi и VIM менее сложен и не требует поиска тонкого баланса между медикаментозной терапией и параметрами стимуляции.

При подборе медикаментозной терапии на фоне НС необходимо избегать чрезмерного снижения дофаминергических средств (ДСС) чтобы предупредить такие осложнения, как апатия и депрессия. Частота апатии при стимуляции STN составляет 12–25% [3, 11] и одной из причин ее развития многие авторы указывают быструю отмену

препаратов леводопы. Частота депрессии составляет, по разным данным, от 1,5% до 25%. Основными факторами риска ее развития считается наличие скрытых (на фоне приема дофаминергических средств) аффективных нарушений до операции, быстрая и чрезмерная отмена дофаминергических препаратов [10]. Соответственно, коррекция этих нарушений заключается в повышении дозы ДСС, при необходимости – добавление антидепрессантов. Динамическое наблюдение и оценка суицидальных идей представляется важной у этой категории пациентов. В 2008 году были опубликованы данные мультицентрового исследования Voon с соавторами, где сообщалось о высокой частоте самоубийств у больных БП на фоне НС STN – 0,90% (48 попыток из 5311 наблюдавшихся больных), особенно в первый год после операции. Среди факторов, повышающих эту вероятность, указывались послеоперационная депрессия и импульсивно-компульсивные расстройства, которые могут возникать при стимуляции более вентральной или медиальной части STN [12].

Deuschl с соавторами в 2006 году провели систематический обзор литературы по вопросам послеоперационного ведения больных с БП, стремясь разработать общие принципы и практические рекомендации по медикаментозному ведению таких пациентов [4]. Однако и в настоящее время имеется небольшое число исследований о том, какие противопаркинсонические препараты более эффективны у этой категории больных. В целом (по данным мультицентрового исследования) отмечается снижение эквивалентной дозы леводопы в среднем от 20% до 100% [7], увеличивается число больных на монотерапии (препаратами леводопы, агонистами дофаминовых рецепторов), основная модификация терапии происходит в первые 6 месяцев после операции [13]. НС STN позволяет у части больных на некоторое время отменить препараты леводопы, оставляя пациентов на монотерапии агонистами дофаминовых рецепторов (АДР). Как правило, препараты других групп (холинолитики, амантадины, ингибиторы КОМТ) отменяются сразу после операции. По нашим наблюдениям, к трем годам отмечается некоторое повышение дозы препаратов леводопы, однако оно не достигает дооперационного уровня.

Некоторые авторы указывают на то, что пациентам, получающим высокие дозы АДР до операции, полезно снизить или прекратить прием за 24–48 часов до операции, либо снизить ее за месяц до операции [8], а также снизить дозу препаратов, которые могут повышать вероятность спутанности сознания в раннем послеоперационном периоде (холинолитики, амантадины). Частота этого осложнения, по данным разных авторов, колеблется от 1% до 36% [11], коррекция заключается в назначении атипичных нейролептиков (клозапина, кветиапина). Типичные нейролептики противопоказаны.

В послеоперационном периоде у большинства пациентов требуется периодическая коррекция программы, а также адаптация медикаментозной терапии, что предполагает повторные амбулаторные приемы у врача-специалиста. Необходимость коррекции программы (в основном повышение амплитуды) в течение первых трех месяцев после операции связана с постепенным регрессом отека в области имплантированных электродов. Через 3 месяца НС целесообразно провести контрольное тестирование всех электродных контактов. В некоторых случаях повторное тестирование может закончиться изменением окончательной конфигурации электродов [4].

В отдаленном периоде пациентам с имплантированным нейростимулятором требуется систематический врачебный контроль примерно 1–2 раза в год.

Как показывают длительные катamnестические исследования [2, 6, 14], наиболее инвалидизирующими симптомами в поздние сроки после операции по мере прогрессирования заболевания становятся нарушения ходьбы, постуральная неустойчивость, нарушения речи. Оценка нарушений ходьбы и постуральной неустойчивости должна проводиться до операции в процессе принятия решения о необходимости НС. Как правило, если нарушения ходьбы до операции не уменьшаются на фоне приема препаратов леводопы (леводопа-резистентные) и связаны с прогрессированием заболевания, то эффективность НС STN в отношении этих расстройств будет невелика [5]. В целом НС STN оказывает положительный эффект на ходьбу, сравнимый с эффектом препаратов леводопы. У некоторых пациентов можно наблюдать увеличение застываний при ходьбе, что может быть связано с резким снижением дозы препаратов, либо распространением электрического поля на соседние структуры. В этом случае необходимо снизить частоту стимуляции до 60 или 80 Гц либо увеличить дозу противопаркинсонических препаратов. Кроме того, в ряде случаев может возникать атаксия, которая связана со стимуляцией соседних церебеллярных волокон. Для коррекции предлагается выбрать более проксимальный контакт для стимуляции, перейти на биполярную стимуляцию или уменьшить амплитуду [5].

Дизартрия чаще возникает при стимуляции VIM и STN и связана с распространением стимуляции на кортико-бульбарные пути. Коррекция стимуляционно-индуцированной дизартрии заключается в снижении амплитуды стимуляции, переходе на биполярную стимуляцию, либо смене стимулируемого контакта [5].

При подборе программы стимуляции могут возникать также различные побочные эффекты НС: дискинезии, чувствительные нарушения в виде парестезий, двигательные нарушения в виде тонического сокращения мышц, вегетативные и окуломоторные нарушения и др. К некоторым побочным эффектам стимуляции пациенты адаптируются и привыкают, в других случаях – требуется смена параметров стимуляции, смена электродных контактов либо переход на биполярную стимуляцию.

Таким образом, ведение больного в послеоперационном периоде заключается в сочетании адекватного программирования и медикаментозного лечения и требует от специалиста глубокого знания «электроанатомии» подкорковых структур и понимания, в какой ситуации необходима коррекция программы, а в какой – коррекция медикаментозного лечения. Адекватное ведение пациента на фоне стимуляции позволяет улучшить качество жизни и повысить социальную активность у большинства пациентов.

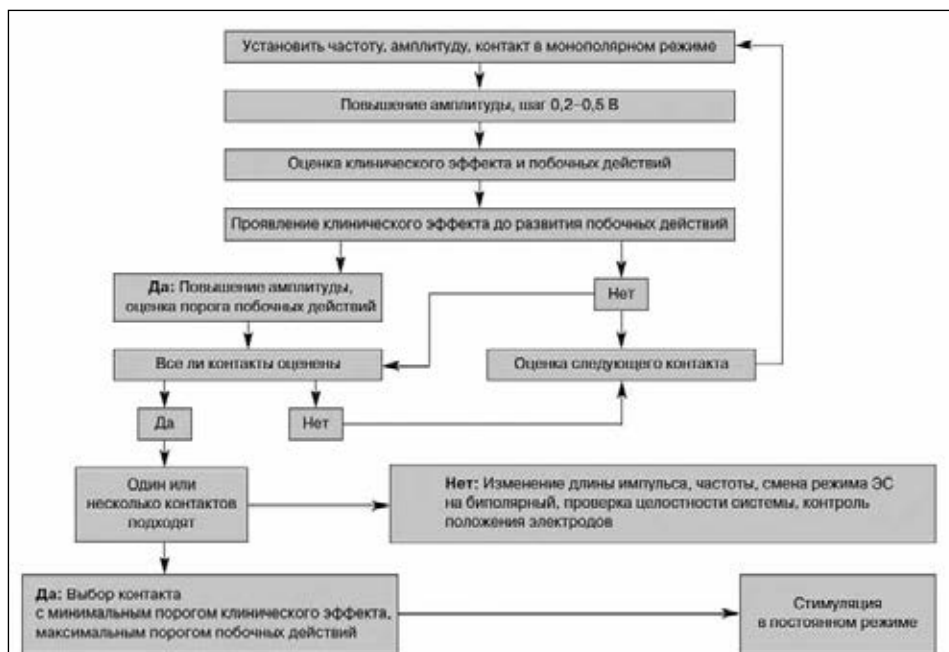


Рисунок 1. Алгоритм подбора программы НС.

Литература

1. Гамалея А.А., Томский А.А., Бриль Е.В., Шабалов В.А. Электростимуляция глубоких структур головного мозга при экстрапирамидных заболеваниях. Принципы программирования. Нервные болезни 2012; 4: 15-20.
2. Castrioto A, Lozano A., Poon Y. et al. Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: a blinded evaluation. Arch. Neurol. 2011; 68: 1550-1556.
3. Castrioto A., Volkmann J. Postoperative management of deep brain stimulation in Parkinson's disease. Handbook of Clinical Neurology, 2013; Vol. 116: Brain Stimulation. Chapter 11.
4. Deuschl G., Herzog J. Deep brain stimulation: Postoperative issues. Mov. Disord. 2006; 21 (Suppl. 14): S219-S237.
5. Deuschl G., Paschen S. Clinical outcome of deep brain stimulation for Parkinson's disease. Handbook of Clinical Neurology, 2013; Vol. 116: Brain Stimulation. Chapter 10.
6. Fasano A., Romito L., Daniele A. et al. Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. Brain 2010; 133: 2664-2676.
7. Kleiner-Fisman G., Herzog J. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. Mov. Disord. 2006; 21 (Suppl. 14): S290-S304.
8. Kumar R., Johnson L. Managing Parkinson's disease patients treated with deep brain stimulation. In: Deep brain stimulation management (ed. W.J. Marks). Cambridge Univ. Press, 2010: S62-S82.
9. Pollak P. Deep brain stimulation for Parkinson's disease – patient selection. Handbook of Clinical Neurology, 2013; Vol. 116: Brain Stimulation. Chapter 9.
10. Thobois S., Ardouin C., Lhomme' e E. et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. Brain 2010; 133: 1111-1127.
11. Volkmann J., Daniels C., Witt K. Neuropsychiatric effects of subthalamic neurostimulation in Parkinson disease. Nat. Rev. Neurol. 2010; 6: 487-498.
12. Voon V., Krack P., Lang AE. et al. A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. Brain 2008; 131: 2720-2728.
13. Zibetti M., Cinquepalmi A. Management of antiparkinsonian therapy during chronic subthalamic stimulation in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat. Disord. 2009; 15 (Suppl.): S76-S80.
14. Zibetti M., Merola A., Rizzi L. et al. Beyond nine years of continuous subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. Mov. Disord. 2011; 26: 2327-2334.