

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научный центр неврологии»

Национальное общество по изучению болезни Паркинсона  
и расстройств движений

**С.Н. Иллариошкин, Е.Ю. Федотова, Ю.А. Селиверстов**

# **Возможности инвазивных методов лечения развернутых стадий болезни Паркинсона**

*Методические рекомендации*

**Москва – 2016**

## Содержание

Введение .....	
Особенности течения развернутых стадий болезни Паркинсона .....	
Традиционные подходы к лечению и фармакоэкономика развернутых стадий болезни Паркинсона .....	
Современные представления о нейромодуляции и общая характеристика высокотехнологичных инвазивных методов лечения развернутых стадий болезни Паркинсона .....	
Глубокая стимуляция мозга с помощью имплантированных электродов .....	
Инфузия геля леводопа/карбидопа с помощью дуоденальной помпы .....	
Инфузия апоморфина с помощью помпы для подкожного введения .....	
Сравнение современных технологий нейромодуляции в лечении развернутых стадий болезни Паркинсона .....	
Итоговые рекомендации .....	
Литература .....	

Методические рекомендации подготовлены Федеральным государственным бюджетным научным учреждением «Научный центр неврологии» (ФГБНУ НЦН) и Национальным обществом по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений.

**Авторы:**

Иллариошкин Сергей Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе и руководитель отдела исследований мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии».

Федотова Екатерина Юрьевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник V неврологического отделения (нейродегенеративные заболевания) ФГБНУ «Научный центр неврологии».

Селиверстов Юрий Александрович – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы ФГБНУ «Научный центр неврологии».

## Введение

Характерной демографической тенденцией современного общества является неуклонное повышение доли лиц пожилого и старческого возраста. Каждый день около 200 тысяч человек на планете преодолевают 60-летний рубеж, а ежегодно пожилое население мира увеличивается на 2%, что существенно опережает общие темпы роста населения. Предполагается, что такая динамика сохранится, по крайней мере, в течение следующих 25 лет, а темпы ежегодного прироста пожилого населения, достигнут 2,8% в 2025–2030 годах [World Population Prospects, 2001].

Общество, затронутое процессом старения, подвергается серьезным изменениям социально-экономического, психологического и медицинского характера [Reine et al., 2015]. С одной стороны, значительно возрастает нагрузка на экономически активную часть населения, а с другой – появляется настоятельная необходимость изучения потребностей, биологических и социальных возможностей пожилых людей. Возникающие при этом вопросы приобретают государственный масштаб и требуют принятия энергичных решений уже сегодня и широкой подготовки на ближайшие годы, в том числе с учетом значительных дополнительных расходов на социальную помощь и здравоохранение.

Демографическое постарение закономерно сопровождается увеличением груза возраст-зависимых нейродегенеративных заболеваний [Reine et al., 2015]. К их числу относится болезнь Паркинсона (БП), которая развивается в среднем у 1% лиц старше 60 лет и достигает 3–5% у лиц старше 75 лет [de Lau, Breteler, 2006]. Общая распространённость БП составляет 100–180 случаев на 100 000 населения [Kasten et al., 2007]. В среднем в мире БП страдают около 5 миллионов людей, из них 1,5 миллиона проживает в 7 ведущих экономически развитых странах мира [Wirdefeldt et al., 2011]. Уже к 2030 году численность больных БП в ведущих странах мира может увеличиться вдвое, а к 2050 году – в четыре раза по сравнению с нынешним уровнем [Dorsey et al., 2007; Kasten et al., 2007]. В Российской Федерации, согласно ориентировочным оценкам, общее число пациентов с БП составляет 210 тысяч человек, при этом ежегодно заболевают около 20 тысяч пациентов [Левин, 2011]. Налицо настоящая «нейродегенеративная эпидемия», затрагивающая все наиболее развитые страны мира и признаваемая одной из наиболее острых проблем современной неврологии и медицины в целом.

Внедрение в клиническую практику полвека назад препаратов леводопы на примере БП впервые продемонстрировало высокую эффективность нейротрансмиссерного заместительного подхода в лечении тяжелого органического неврологического синдрома нейродегенеративного генеза. Однако очень скоро стало понятным, что леводопа отнюдь не решает задачу лечения БП, и борьба с осложнениями

хронической терапии на многие годы определила основной вектор в изучении паркинсонизма [Aquilonius, Mouradian, 2012]. Именно это привело к зарождению особой области в неврологии, определяемой термином “*Movement Disorders*” (*расстройств движений*) [Fahn, Poewe, 2015]. Учение о расстройствах движений в последние 25 лет получило мощный импульс к развитию в связи с внедрением в практику ряда новых противопаркинсонических препаратов и особенно – в связи с появлением уникальных технологий нейромодуляции [Пирадов и др., 2015; Иллариошкин и др., 2016; Dallapiazza et al., 2014]. Нейромодуляция, связанная с возможностью строго контролируемого воздействия на центральную нейротрансмиссию с помощью имплантации специальных помп или электродов, важна в первую очередь для наиболее тяжелых, развернутых стадий БП.

Настоящие методические рекомендации посвящены рассмотрению комплексных вопросов ведения больных, находящихся в развернутых стадиях БП в результате многолетнего прогрессирования заболевания. Издание обобщает большой практический опыт Научного центра неврологии в области применения современных инвазивных методов лечения у данной категории пациентов и является продолжением серии руководств и рекомендаций для врачей, подготовка которых осуществляется по инициативе Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений.

## Особенности течения развернутых стадий болезни Паркинсона

БП, как и другие нейродегенеративные заболевания, характеризуется неуклонно прогрессирующим течением, с закономерно сменяющимися друг друга стадиями – от латентной до развернутых.

Основные двигательные проявления БП – гипокинезия, мышечная ригидность, тремор покоя – обусловлены гибелью дофамин-продуцирующих нейронов компактной части черной субстанции среднего мозга. В результате этого развивается дегенерация нигростриатного, мезолимбического и мезокортикального путей, сопровождаемая общим снижением концентрации церебрального дофамина и разбалансировкой взаимодействия дофаминергической и других нейротрансмиссивных систем мозга [Шток и др., 2002; Kalia, Lang, 2015]. Однако патологический процесс при БП начинается задолго до манифестации двигательных типичных проявлений. Установлено, что первые  $\alpha$ -синуклеиновые агрегаты и тельца/невриты Леви в ЦНС появляются в обонятельных луковицах, клетках дорсального ядра блуждающего нерва, ядер шва и ретикулярной формации, и лишь позднее нейродегенерация распространяется на средний мозг и, далее, на базальные отделы переднего мозга, мезокортекс и кору больших полушарий [Braak et al., 2003]. Более того, в латентном периоде БП наиболее ранние признаки  $\alpha$ -синуклеиновой патологии выявляются в периферических вегетативных нейронах – клетках мейсснера и ауэрбаха сплетений, дистальных симпатических терминалях, нейронах надпочечников, слюнных желез и кожи, с чем и связаны многообразные премоторные симптомы заболевания (сенсорные, вегетативные, аффективные и др.) [Иллариошкин и др., 2013; Beach et al., 2010]. Конверсия премоторной стадии в моторную знаменует собой гибель не менее 60% нигральных нейронов, причем нейродегенеративный процесс носит нелинейный характер: катастрофическая гибель основной массы нейронов происходит в первые 3–4 года заболевания либо даже непосредственно перед клинической манифестацией БП [Marek et al., 2001].

В клинической стадии БП основным инструментом объективизации степени тяжести симптоматики при БП является *Унифицированная рейтинговая шкала оценки БП* (UPDRS). Для более общей функциональной оценки характера прогрессирования болезни применяется шкала Хен–Яра [Hoehn, Yahr, 1967], в рамках которой принято выделять 5 функциональных стадий паркинсонизма:

- стадия 1 – только односторонняя симптоматика;
- стадия 2 – двусторонняя симптоматика без нарушения равновесия;
- стадия 3 – двусторонняя симптоматика с наличием постуральной неустойчивости; пациент нуждается в помощи для восстановления равновесия при толчковом тесте, но физическая независимость сохранена;

- стадия 4 – тяжёлая симптоматика с нарушением самообслуживания, но пациент всё ещё способен ходить и стоять без поддержки; отмечаются падения; когнитивные нарушения;
- стадия 5 – пациент прикован к инвалидному креслу или постели и не способен к какой-либо физической активности без посторонней помощи; деменция.

Таким образом, степень тяжести заболевания определяется наличием поструральных нарушений и общей выраженностью двигательных проявлений болезни, способностью к самообслуживанию и наличием некоторых немоторных симптомов.

Согласно шкале Хен–Яра, третья и выше стадии БП относятся к *развернутым*, или *поздним* [Reese et al., 2012]. В то время как на ранних стадиях проявления заболевания могут быть адекватно скомпенсированы с использованием доступных на сегодня лекарственных препаратов (как в режиме монотерапии, так и в различных комбинациях), при лечении развернутых стадий возникает целый ряд сложных проблем [Селиверстов, Иллариошкин, 2013; Chaudhuri et al., 2006; Stocchi et al., 2008], подробно рассматриваемых далее. Пациенты с БП оказываются прикованными к постели или инвалидному креслу в среднем через 14–16 лет после появления моторных симптомов болезни [Dowding et al., 2006]. При этом стадия 3 по Хен–Яру (двусторонняя симптоматика при наличии проявлений поструральной неустойчивости) является наиболее длительной – до 10 лет и более; именно она в основном детерминирует разнообразные «сценарии» развития клинического фенотипа, качество жизни пациента и долговременный прогноз.

При переходе к развернутым стадиям БП можно выделить ряд ключевых признаков, появление которых знаменует собой не только количественную, но и качественную трансформацию нейродегенеративного процесса [Rajput et al., 2009; Jenner et al., 2013]. К таким «этапным» проявлениям БП, влекущим за собой изменение текущей терапевтической парадигмы, относятся флуктуации симптоматики и лекарственные дискинезии, а также развитие поструральных нарушений и деменции.

#### *Флуктуации клинической симптоматики и леводопа-индуцированные дискинезии*

Леводопа – биологический предшественник дофамина и общепризнанный «золотой стандарт» препарат в лечении БП [Левин, Федорова, 2014; Fahn et al., 2015]. Хорошее проникновение леводопы через гематоэнцефалический барьер, захват ее дофаминергическими нейронами и конвертация в дофамин в ходе одной реакции декарбоксилирования обеспечивают возможность заместительной терапии при патологии nigrostriatной системы. Преимуществами препаратов леводопы являются:

- высокая эффективность в отношении основных проявлений паркинсонизма;
- быстрота и «наглядность» действия;

- хорошая переносимость;
- возможность титрования разовой и суточной дозы;
- улучшение качества жизни;
- доказанное снижение смертности пациентов с БП, принимающих препарат;
- разумная стоимость.

Особенности фармакокинетики чистой леводопы таковы, что под воздействием периферической ДОФА-декарбоксилазы в желудочно-кишечном тракте, мышцах и эндотелии сосудов леводопа более чем на 90% метаболизируется с образованием периферического дофамина [Poewe et al., 2010]. Именно это является причиной возникновения таких побочных эффектов как тошнота, рвота, ортостатическая гипотензия. Таким образом, чтобы облегчить поступление леводопы в ткани мозга, уменьшить выраженность периферических побочных эффектов и снизить общую принимаемую дозу леводопы, ее комбинируют с ингибитором периферической ДОФА-декарбоксилазы (карбидопа или бензеразид). К комбинированным двухкомпонентным препаратам такого рода, на протяжении последних 40 лет полностью вытеснившим из практики чистую леводопу, относятся такие хорошо известные лекарственные формы как мадопар, тидомет, наком и др. Около 10% леводопы на периферии метилируется ферментом катехол-о-метилтрансферазой (КОМТ), поэтому дополнительное ингибирование этого фермента позволяет еще несколько увеличить биодоступность леводопы.

В стандартных случаях терапию леводопой начинают с 50–100 мг двухкомпонентного препарата 3 раза в сутки, иногда в дальнейшем при недостаточности эффекта дозу леводопы еженедельно увеличивают на 50–150 мг до общей суточной дозы 450–600 мг. Если ожидаемое действие леводопы не наступает при приеме 1000 мг препарата в сутки, дальнейшее увеличение дозы чаще всего нецелесообразно и врачу следует задуматься о правильности поставленного им диагноза. После назначения леводопы у абсолютного большинства пациентов с БП уже в течение первых нескольких дней наблюдается хороший и отличный симптоматический эффект, который сохраняется на протяжении суток без каких-либо существенных колебаний в состоянии больного [Шток и др., 2002; Литвиненко, 2006]. Этот период оптимального контроля симптомов БП при стандартном 3–4-кратном приеме леводопы («медовый месяц» пациента и препарата) может длиться в среднем до нескольких лет. На протяжении всего этого времени дофаминергические нейроны сохраняют высокую буферную способность – возможность длительного удержания в пресинаптических окончаниях избыточных количеств синтезированного дофамина и его постепенного, тонического выделения в синаптическую щель. В результате концентрация дофамина в нигростриатных синапсах и, следовательно, состояние больного остаются стабильными, несмотря на колебания концентрации



леводопы в крови. Такая буферная «емкость» обеспечивается за счет сложных молекулярных механизмов, присущих дофаминергическим нейронам и связанных с функционированием мембранных дофаминовых транспортеров, цитоплазматических везикулярных моноаминовых транспортеров и пресинаптических D2-ауторецепторов [Nutt et al., 1995; Jenner, 2000].

Появление спустя определенное время от начала проведения леводопа-терапии характерных осложнений – *флуктуаций клинической симптоматики и лекарственных дискинезий* – знаменует собой окончание «медового месяца». Манифестация флуктуаций и дискинезий, имеющих сложный патогенез, является неизбежным событием в истории болезни практически любого пациента с БП [Селиверстов. Иллариошкин, 2013]. При этом сроки их манифестации и степень тяжести определяются многочисленными нозогенными и ненозогенными факторами, которые подробнее рассмотрены далее.

*Флуктуации* представляют собой изменения выраженности клинической симптоматики паркинсонизма на протяжении суток, которые могут быть как предсказуемыми по отношению к приему леводопы, так и непредсказуемыми.

Предсказуемые флуктуации включают в себя:

- феномен «изнашивания» («истощения») дозы (wearing-off) – укорочение длительности действия леводопы с постепенным возобновлением симптоматики к моменту приема следующей дозы или в утренние часы;
- феномен «включения-выключения» (on-off) – резкие чередования состояний активности (действие леводопы) и обездвиженности (прекращение эффекта).

Важно помнить, что понятия «изнашивание» и «выключение» относятся не только к двигательным симптомам БП, но также к сенсорным (парестезии, боли), вегетативным (гипергидроз, учащенное мочеиспускание, повышение артериального давления), психическим и эмоционально-волевым (тревожность, панические атаки и т.п.) проявлениям заболевания. При адекватной оценке развивающихся флуктуаций с применением наиболее строгих критериев, учитывающих всю совокупность моторных и немоторных проявлений, в большинстве случаев можно установить самые первые признаки «изнашивания» дозы уже на 1–2-м году леводопа-терапии [Stacy, 2006; Stacy et al., 2005].

Непредсказуемые флуктуации включают:

- эффект «пропуска дозы» – периодические эпизоды отсутствия эффекта той или иной принятой дозы леводопа-препарата (этот и два нижеследующих феномена иногда наблюдаются, например, как результат приема леводопы вместе с пищей, но их причина может так и остаться нераспознанной);

- отсроченное «включение» – задержка наступления эффекта от приема леводопы;
- неполное «включение»;
- застывания (freezing) – эпизоды внезапной обездвиженности с беспомощным «топтанием» на месте и невозможностью оторвать ногу от пола при попытке сделать шаг;
- неравномерное действие леводопы в течение дня;
- феномен «йо-йоинг» – быстрые и случайные переходы от гиперактивности к обездвиженности и обратно (вне связи с приемом препарата).

Следует подчеркнуть, что деление флуктуаций на предсказуемые и непредсказуемые достаточно условно. Так, по мере прогрессирования заболевания в его поздней стадии эпизоды «выключения» могут терять видимую связь с приемом леводопы и появляться внезапно даже на пике действия препарата (например, в результате психоэмоционального стресса и других факторов).

После 4–6 лет лечения леводопой моторные флуктуации развиваются, как правило, у 30–50% больных, а после 10 лет – у 80–85% [Schrag, Quinn, 2000]. Считается, что риск появления этих феноменов увеличивается в среднем на 10% ежегодно [Soulson, 1998; Fahn et al., 2004; Parkinson Study Group, 2004].

Двигательные дискинезии, наряду с флуктуациями, относятся к наиболее типичным осложнениям приема леводопы [Brotchie et al., 2005]. Чаще всего наблюдаются дискинезии «пика дозы» в виде хореиформных генерализованных гиперкинезов на высоте действия леводопы. Напротив, дискинезия (обычно дистония) периода «выключения» имеет место при истощении эффекта препарата, в том числе в ночные и утренние часы. Реже могут наблюдаться дискинезия «лечебного плато» (т.е. на протяжении всего периода «включения»), а также двухфазная дискинезия – в виде хореоатетоза, дистонии или хореобаллизма, возникающих в начале и в конце периода «включения».

Сроки появления и степень тяжести вышеуказанных лекарственных осложнений при БП определяются несколькими основными группами факторов [Иллариошкин, 2006; 2013; Левин, Федорова, 2014; Quinn, 1998; Zappia et al., 2005; Hauser et al., 2006; Poewe, 2006]:

- факторы, связанные с предшествующей терапией (считается, риск флуктуаций и дискинезий выше при большей длительности лечения, а также при большей суммарной кумулятивной дозе леводопы, принятой пациентом на протяжении заболевания);
- факторы, связанные со стадией болезни и функциональным резервом мозга (так, на 1-й стадии по Хен–Яру флуктуации / дискинезии развиваются через

64/66 мес. терапии, а на 3-й стадии – уже через 14/24 мес.);

- факторы, связанные с демографическими показателями (молодой возраст, женский пол и меньшая масса тела предрасполагают к большей вероятности и тяжести развития флуктуаций и дискинезий);
- генетические факторы (риск появления леводопа-индуцированных осложнений повышается у носителей мутаций и предрасполагающих полиморфизмов в генах *PARK2*, *LRRK2*, *BDNF*, *DAT* и др.).

Патофизиологическая трактовка флуктуаций и дискинезий все еще до конца не ясна, однако данные многочисленных исследований и имеющийся клинический опыт позволяют сформулировать некоторые ключевые механизмы развития этих леводопа-ассоциированных феноменов [Селиверстов, Иллариошкин, 2013].

В первую очередь, важнейшую роль в их возникновении играет короткий период полужизни леводопы в плазме крови (около 90 мин). И если в начальной стадии болезни при дискретном приеме леводопы все еще возможна равномерная (т.е. близкая к физиологической) стимуляция стриатных рецепторов за счет сохраняющихся буферных свойств дофаминергических нейронов, то по мере прогрессирования процесса сокращение числа нигростриарных терминалей неизбежно сопровождается уменьшением их способности «удерживать» дофамин. При этом леводопа все больше захватывается и конвертируется в дофамин другими нейронами и глиальными клетками, в которых, однако, отсутствуют условия для нормального контроля синаптического кругооборота дофамина. В результате нейромедиатор начинает высвобождаться в синаптическую щель дробно, по мере поступления леводопы в мозг, что формирует пульсирующую (пароксизмальную) стимуляцию постсинаптических дофаминовых рецепторов стриатума, далекую от физиологической нормы [Jenner, 2008; Stocchi et al., 2008].

Во-вторых, свою роль в развитии лекарственных осложнений играет и формирующаяся денервационная гиперчувствительность стриатных рецепторов (дискинезии «пика дозы»). Более того, пульсирующая стимуляция сопровождается дополнительно извращением профиля чувствительности D2-рецепторов и периодически возникающими «блоками» мембранного потенциала [Olanow, 2004; Brotchie et al., 2005].

В-третьих, показано, что нефизиологическая пульсирующая стимуляция дофаминовых рецепторов приводит к пластическим изменениям экспрессии в нейронах ряда генов (пре-проэнкефалины А и В), продукты которых являются ко-трансммитерами стриатных ГАМК-ергических проекционных нейронов [Tel et al., 2002; Henry et al., 2003]. Нарушение активации этих нейронов, контролирующих динамические взаимодействия наружного и внутреннего сегментов бледного шара с черной субстанцией, приводит, в свою очередь, к дестабилизации всей системы базальных ганглиев и значительным

изменениям паттерна разрядов различных популяций нейронов [Papa et al., 1999]. На рисунке 1 схематично показаны резкие и противоположно направленные нарушения нейродинамики в рамках контура «кора – подкорковые ганглии – таламус – кора», развивающиеся при гипо- и гипердофаминовом состояниях у больных БП. Ведущее значение в клинической реализации этих нарушений имеет возникающий сдвиг равновесия между прямым и непрямым путями от полосатого тела к внутреннему сегменту бледного шара (баланс этих путей в норме обеспечивает стабилизацию функции базальных ганглиев).

Развитию осложнений хронической леводопа-терапии при БП способствуют и факторы периферической фармакокинетики. Так, хорошо известно снижение биодоступности (абсорбции) леводопы в результате нарушения перистальтики желудочно-кишечного тракта (что нередко наблюдается у пациентов пожилого возраста), а также конкуренции с пищевыми аминокислотами при преодолении гастроинтестинального и гематоэнцефалического барьеров.

Моторные флюктуации и дискинезии значительно затрудняют двигательную активность пациентов и являются одним из ведущих факторов, снижающих качество жизни [Нодель, Яхно, 2007; Scharif, 2005]. Поэтому их предотвращение и/или отсрочивание может рассматриваться как одно из основных направлений в лечении БП.

### *Постуральные расстройства*

Появление и прогрессирование постуральных расстройств – неотъемлемая характеристика развернутых стадий БП [Литвиненко, 2006; Иллариошкин, 2013; Роеве, 2006]. К типичным постуральным нарушениям при БП относятся изменения позы и ходьбы, про-, ретро- и латеропульсии, неустойчивость и падения, застывания, камптокормия, синдром «пизанской башни» и т.д. Из всех клинических проявлений БП, имеющих недофаминергические механизмы развития и не чувствительных к препаратам леводопы, постуральные расстройства относятся к наиболее инвалидизирующим. Разителен контраст между значительными затратами мультидисциплинарной бригады в рамках комплексной терапии постуральных расстройств (специальные комплексы ЛФК, стабиллографический баланс-тренинг, транскраниальная магнитная стимуляция, попытки хирургических подходов со стимуляцией педункулопонтинного ядра и других новых «мишеней») и весьма скромными результатами этих усилий.

К факторам риска постуральных расстройств у пациентов с БП относятся [Skeie et al., 2010; Factor, 2011]:

- большая длительность заболевания;
- возраст (пожилой), пол (женский);
- форма болезни (акинетико-ригидная форма – наиболее неблагоприятная в

плане развития постуральных нарушений);

- симметричное начало болезни;
- наличие сочетанной цереброваскулярной патологии, лейкоареоз;
- когнитивные нарушения;
- периферическая десенситизация (например, наличие полиневропатии того или иного генеза), наличие патологии позвоночника (риск камптокормии);
- застывания при ходьбе имеют негативную ассоциацию с генетическим аллелем *CYP2D6*\*4, постуральная неустойчивость и падения – с *anoE-e4*.

Следует добавить, что постуральные нарушения являются одним из факторов, повышающих смертность при БП [Lo et al., 2009]. Поэтому выявление соответствующих предикторов и терапия постуральных расстройств при БП – один из вызовов, стоящих перед современной неврологией.

### *Деменция*

Развитие деменции по мере постепенного прогрессирования когнитивных расстройств у пациентов в развернутых стадиях БП представляет собой важный этап в длительном течении заболевания [Emre, 2003]. Данный этап связан с распространением нейродегенеративного процесса (и, в первую очередь,  $\alpha$ -синуклеиновой патологии) на область плаща, с определенной предилекционностью в отношении лобных отделов больших полушарий мозга [Zgaljardic et al., 2004; Aarsland et al., 2009]. Как правило, усиление когнитивного дефицита у пациентов с БП коррелирует с повышенным риском разнообразных психотических эпизодов (как спонтанных, так и медикаментозно обусловленных) [Литвиненко, 2004]. Драматизм положения больного в связи появлением деменции обусловлен не только фактом социальной дезадаптации, но и с появлением в этой стадии существенных ограничений в приеме противопаркинсонических средств (амантадинов, холинолитиков, агонистов дофаминовых рецепторов), а также наличием прямых противопоказаний к нейрохирургическому лечению.

У пациентов в развернутых стадиях БП деменция ассоциирована с постуральными нарушениями, депрессией, расстройством сна [Factor et al., 2011]. Вероятность деменции при БП повышается с возрастом, с развитием цереброваскулярной и некоторой другой сочетанной патологии, а также с носительством мутаций в определенных генах (*GBA*, *MAPT*) [Emre, 2003; Nanhoe-Mahabier et al., 2009; Evans et al., 2011; Alcalay et al., 2012].

Наличие когнитивных нарушений при БП определяет повышенную смертность и плохой прогноз. Показано, в частности, что появление деменции у пациентов с БП повышает уровень смертности с 2,7 до 4,9 на 100 000 населения [Lo et al., 2009; Auyeung et

al., 2012].

Развернутые стадии БП, помимо когнитивного снижения, характеризуются поведенческими расстройствами (импульсивно-компульсивный синдром и др.), галлюцинациями, депрессией, апатией, многообразными нарушениями сна, вегетативными симптомами [Chaudhuri et al., 2006]. Все они лишь минимально корректируются с помощью существующих противопаркинсонических средств [Fox, Lang, 2008].

Помимо осложнений хронической леводопа-терапии и общего прогрессирования нейродегенеративного процесса, в развернутых стадиях БП значительную роль в инвалидизации играет мультиорганное вовлечение периферических отделов вегетативной нервной системы [Beach et al., 2010].

### *Клинический полиморфизм развернутых стадий БП*

БП чрезвычайно гетерогенна по своим проявлениям, и общий прогноз в значительной степени определяется формой заболевания. Принято выделять смешанную (наиболее частую – свыше 70% всех случаев заболевания), акинетико-ригидную (15–20%) и дрожательную (10–15%) формы БП [Шток и др., 2002].

Весьма показательны различия между двумя крайними фенотипическими вариантами БП – дрожательным и акинетико-ригидным. Последний является наиболее неблагоприятным и характеризуется относительно быстрым темпом прогрессирования, более частым развитием деменции, депрессии, постуральных расстройств и падений (чреватых серьезными травмами), ранним появлением леводопа-индуцированных осложнений, более высокой смертностью [Rajput et al., 2009; Jenner et al., 2013; Kalia, Lang, 2015]. Напротив, дрожательная форма БП характеризуется относительно «мягким» прогрессированием по сравнению с акинетико-ригидной наиболее частой смешанной формой заболевания [Hughes et al., 1993; Rajput et al., 2009]. Интересно отметить, однако, что указанные различия, как показало недавнее британское исследование, сохраняются только на протяжении первых 2/3 течения заболевания; в последней же трети естественного курса болезни у пациентов с дрожательной формой тяжесть клинической картины становится идентичной проявлениям БП при акинетико-ригидной форме – с развитием деменции, галлюцинаций, частых падений и т.д. [Selikhova et al., 2013].

Хорошо известны различия течения и прогноза случаев БП с ранним и поздним началом. При этом ранний и даже ювенильный дебют первичного паркинсонизма отнюдь не предполагает значительную тяжесть поражения – напротив, при раннем начале симптомов обычно наблюдается более благоприятное течение заболевания на протяжении десятилетий [Иллариошкин, 2006]. Указанные наблюдения свидетельствуют, что факторы инициации БП, по-видимому, отличаются от факторов прогрессирования развернутых

стадий нейродегенеративного процесса.

Таким образом, наступление развернутой стадии БП представляет собой качественно новое состояние, занимающее особое место в длительном течении данного заболевания. Оно характеризуется нарастающей инвалидизацией, появлением серьезных осложнений проводимой терапии, а также присоединением симптомов, резистентных к стандартным противопаркинсоническим препаратам.

### **Традиционные подходы к лечению и фармакоэкономика развернутых стадий болезни Паркинсона**

Лечение развернутых стадий БП остается чрезвычайно сложной задачей. На протяжении многих лет у таких пациентов традиционно применяется сложная поликомпонентная лекарственная терапия, в состав которой входят (в разных сочетаниях и дозировках) все основные противопаркинсонические, а также некоторые другие лекарственные препараты [Шток и др., 2002; Иллариошкин, 2009; Левин, Федорова, 2014; Ferreira et al., 2013]:

- леводопа (стандартные, быстрорастворимые, пролонгированные формы для перорального приема);
- агонисты дофаминовых рецепторов;
- амантадины;
- ингибиторы КОМТ (энтакапон, толкапон, комбинированный трехкомпонентный препарат леводопа/карбидопа/энтакапон – сталево);
- ингибиторы МАО-В (в поздней стадии эти препараты используются гораздо реже, чем в дебюте БП);
- центральные холинолитики;
- разнообразные корректоры (клоназепам и другие бензодиазепины, локальные внутримышечные инъекции ботулинического токсина и др.).

С учетом рассмотренной выше патофизиологии флуктуаций и дискинезий, акцент в лечении развернутых стадий БП сегодня делается на обеспечении *постоянной (непрерывной) дофаминергической стимуляции* – т.е. на подходах, минимизирующих размах вариаций уровня дофаминергических препаратов в плазме крови и синаптической щели [Селиверстов, Иллариошкин. 2013; Stocchi F., Olanow, 2004; Aquilonius, Mouradian, 2012].

Концепция постоянной дофаминергической стимуляции базируется на большом числе экспериментальных и клинических данных, показывающих, что режим введения и длительность эффектов дофаминергических соединений, определяющие характер активации D2-рецепторов, оказывают прямое влияние на течение заболевания и сроки

появления лекарственных осложнений [Wright, Waters, 2013]. Так, у обезьян с токсическим паркинсонизмом лечение стандартной леводопой или короткодействующими дофаминовыми агонистами приводит к улучшению состояния, но при этом – быстрому появлению дискинезий, тогда как назначение дофаминовых агонистов длительного действия сопровождается сопоставимым двигательным улучшением без дискинезий [Jenner, 2000; Parathanou et al., 2011]. При экспериментальном паркинсонизме короткодействующие агонисты дофаминовых рецепторов и леводопа вызывают дискинезию только при интермиттирующем приеме, но не при продолжительной непрерывной инфузии [Juncos et al., 1989; Jenner, 2003]. В клинике показано, что стабилизация концентрации леводопы в крови с помощью ингибитора КОМТ может способствовать профилактике феномена «истощения дозы» [Hauser et al., 2009; Nissinen et al., 2009].

В настоящее время существует несколько традиционных консервативных подходов к обеспечению постоянной дофаминергической стимуляции у пациентов в развернутых стадиях БП [Иллариошкин, Федорова, 2008; Kalia, Lang, 2015]:

- применение пролонгированных агонистов дофаминовых рецепторов с контролируемым высвобождением препарата – как таблетированных (прамипексол или ропинирол с 24-часовым действием), так и применяемых в виде трансдермального пластыря (ротиготин);
- воздействие на фармакокинетику леводопы – улучшение ее абсорбции в кишечнике и последующего транспорта (нормализация перистальтики желудочно-кишечного тракта, гипопротеиновая диета);
- манипуляции с дозой, временем и кратностью приема леводопы (более дробное и частое применение препарата и т.д.);
- применение особых лекарственных форм леводопы – препаратов с контролируемым высвобождением (мадопар ГСС, синемет CR и их аналоги) либо, по показаниям, быстрорастворимых форм;
- дополнительное ингибирование периферического метаболизма леводопы и стабилизация ее терапевтического эффекта с помощью ингибиторов КОМТ – энтакапона и толкапона.

Несмотря на разнообразие возможностей, результат этих усилий остается обычно скромным и не позволяет значимо изменить функциональное состояние пациентов в развернутых стадиях БП [Xie, 2014]. Так, например, препараты леводопы с контролируемым высвобождением, демонстрируя в ряде случаев более длительный эффект (до 8 часов), в целом характеризуются низкой биодоступностью, что препятствует их стабильному применению в активное время суток. Поэтому единственным признанным



сегодня показанием к назначению этих препаратов остается наличие у пациента ночной/утренней акинезии или дистонии из-за недостаточности вечерней дозы традиционной формы леводопы. Достаточно ограниченное применение в клинике имеет и растворимая форма леводопы (мадопар диспергируемый): данный препарат, обладающий быстрым, но кратковременным эффектом, назначается при необходимости преодоления утренней акинезии и эффекта «пропуска дозы» леводопы, коррекции симптомов при неожиданных «выключениях», а также при акинетических кризах и расстройствах глотания (возможно введение через назогастральный зонд).

Многолетняя практика и сформулированные рекомендации Европейской Федерации Неврологических Обществ (EFNS) совместно с Европейской секцией Международного Общества Двигательных Расстройств (MDS-ES) [Ferreira et al., 2013] достаточно четко определяют место других противопаркинсонических препаратов в общем алгоритме лечения различных проявлений развернутых стадий БП. Кратко эти рекомендации сводятся к следующему.

*Феномен «истощения» дозы и феномен «включения-выключения»* первоначально могут корректироваться увеличением кратности приёма леводопы при уменьшении разовой дозы и добавлением агонистов дофаминовых рецепторов. Следует отметить, что при выраженных флуктуациях на поздних стадиях БП эффективность указанных мер снижается. В этом случае целесообразно добавление ингибиторов КОМТ, способных уменьшить длительность периода «выключения» в среднем на 1–2 часа в сутки. Еще один возможный подход – применение ингибиторов MAO-B, блокирующих распад дофамина в синаптической щели, однако на сегодняшний день роль основного представителя данной фармакологической группы, разагилина, в лечении развернутых стадий БП окончательно не определена.

*Отсроченное «включение» или «пропуск дозы» леводопы*, как правило, корректируется улучшением моторики желудочно-кишечного тракта (борьба с запорами) и приемом леводопы строго натощак с целью улучшения абсорбции препарата, а также отменой холинолитических средств, приёмом очередной дозы леводопы до «истощения» предыдущей, использованием быстрорастворимых форм леводопы.

Выраженность *непредсказуемых «выключений»* может ослабляться приёмом агонистов дофаминовых рецепторов, ингибиторов КОМТ или MAO-B.

Коррекция *застываний при ходьбе* в определенной степени возможна с помощью назначения ингибитора MAO-B разагилина.

*Дискинезии периода «выключения»* эффективно корректируются теми же подходами, что и феномен «истощения» дозы.

Для уменьшения выраженности *дискинезии «пика дозы»*, прежде всего, пробуются уменьшение разовой дозы леводопы с увеличением кратности приёма. Ослаблению дискинезий «пика дозы» может способствовать добавление амантадинов (являющихся по своему механизму действия ингибиторами NMDA-рецепторов глутамата), а также назначение агонистов дофаминовых рецепторов (при одновременном снижении дозы леводопы) и назначение корректоров (клоназепам, центральные холинолитики). В некоторых случаях целесообразно отменить либо ограничить прием ингибитора КОМТ.

*Двухфазные дискинезии* поддаются коррекции значительно труднее. Иногда возможно увеличение разовой дозы препарата леводопы при снижении/сохранении числа приёмов, а также добавление агониста дофаминовых рецепторов со снижением дозы леводопы. Рядом исследователей рекомендуется стратегия «наслоения» последовательных доз леводопы, что позволяет удерживать концентрации препарата выше критического порогового уровня, переход через который ассоциирован с данным видом гиперкинеза.

В настоящее время очевидно, что все вышеуказанные методы лечения, к сожалению, не в полной мере могут контролировать множество сложных проблем, присущих пациентам с развернутыми стадиями БП. А между тем, эти проблемы имеют не только медицинский и социальный, но также весомый экономический аспект. Его значимость убедительно подтверждается современными фармакоэкономическими исследованиями [Гусев и др., 2008; Reese et al., 2012].

При проведении **фармакоэкономического анализа** принято оценивать ряд ключевых показателей [Селиверстов, Иллариошкин. 2013].

*Прямые затраты (direct costs)* – непосредственные расходы, связанные с оказанием медицинской помощи. Их разделяют на медицинские и немедицинские. К прямым медицинским затратам относятся расходы на содержание пациентов в лечебном учреждении или стоимость оказываемых им услуг на дому, оплата профессиональных медицинских услуг (в том числе зарплата медперсоналу), затраты на транспортировку больного, стоимость лекарственного обеспечения, затраты, связанные с побочными эффектами препаратов, а также стоимость лабораторного и инструментального обследования. К прямым немедицинским затратам относят стоимость питания, социального обеспечения и ухода на дому, издержки, связанные со специальным обучением ухаживающих лиц, стоимость аренды помещения и т.д.

*Непрямые затраты (indirect costs)* – не связаны непосредственно с осуществлением лечебного процесса и обусловлены потерей трудоспособности пациентом или членами его семьи. К ним относят затраты за период отсутствия пациента на его рабочем месте из-за болезни или выхода на инвалидность, «стоимость» отсутствия на работе членов его семьи, вынужденных ухаживать за пациентом, экономические

потери от снижения производительности труда, экономические потери от преждевременного наступления смерти в результате болезни. При определённых заболеваниях, характеризующихся высоким уровнем инвалидизации (в том числе и при БП), доля непрямых затрат составляет иногда большую часть общих затрат.

Принято выделять также *нематериальные (неосязаемые) затраты (intangible costs)*, обусловленные факторами, которые нельзя точно количественно измерить – болью, другими физическими или психологическими страданиями, испытываемыми пациентами вследствие заболевания или лечения, изменением качества жизни.

Традиционные методы фармакоэкономического анализа включают: анализ стоимости болезни, анализ «минимизации затрат», анализ «затраты–эффективность», анализ «затраты–полезность», анализ «затраты–выгода», моделирование, совместный анализ, анализ готовности платить и анализ влияния на бюджет. Далее в тексте будут упоминаться данные по анализу «затраты–эффективность» (применяется для сравнения разницы стоимости двух и более альтернативных методов лечения, а также различий в их клинической эффективности), анализу «затраты–полезность» (анализирует, как разумнее распорядиться средствами при имеющемся выборе между различными подходами) и моделированию. В рамках последнего выделяют марковское моделирование (описывает несколько дискретных состояний и переходы между ними с течением времени) и «дерево решений» (иллюстрирует все возможные исходы применительно к конкретной специфической ситуации).

В фармакоэкономических исследованиях также используются следующие понятия:

- год добавленной качественной жизни (*Quality-Adjusted-Life-Year, QALY*) – значение 1,0 присваивается продолжительности жизни в 1 год при качестве жизни, соответствующему абсолютному (100%) здоровью;
- ICUR (*incremental cost-utility ratio*), или инкрементальный коэффициент «затраты–полезность» – показатель прироста затрат полезности (демонстрирует, каких дополнительных вложений требует достижение одной дополнительной единицы полезности);
- ICER (*incremental cost-effectiveness ratio*), или инкрементальный коэффициент «затраты–эффективность» – показывает, сколько нужно дополнительно заплатить за дополнительное преимущество сравниваемой терапии.

Ещё в конце 1990-х годов экономические исследования по БП показали, что в США ежегодные расходы на одного пациента составляют 24 041 доллар [Dodel et al., 1998], во Франции – 5 129 долларов [Le Pen et al., 1999], а в Великобритании – от 5 444 до 10 168 долларов [Hoerger et al., 1998]. Учитывая, что по мере прогрессирования болезни

схема терапии имеет тенденцию к усложнению, на развернутых стадиях БП стоимость лечебных мероприятий значительно увеличивается. Показано, что у таких пациентов затраты увеличивались с повышением стадии БП, а стоимость лечения 4-й стадии была как минимум в два раза выше, чем 1-й стадии. Так, например, в немецком исследовании затраты на лечение пациентов в 5-й стадии по Хен–Яру оказались в 5–6 раз выше, чем у пациентов в 1-й стадии [Spottke et al., 2005]. Такая же взаимосвязь затрат и тяжести стадий БП выявляется и в крупных кооперативных международных исследованиях с использованием сопоставимых методик оценки стоимости лечения [Vossius et al., 2006; von Campenhausen et al., 2011].

Результаты 6-месячного исследования Е.И. Гусева с соавт. показали, что затраты при БП в России намного ниже, чем в странах Западной Европы, но превышают таковые в развивающихся странах Азии. Так, общие затраты в течение 6-месячного периода наблюдения составили в среднем € 2790 на 1 пациента, а полугодовые средние прямые затраты в России составили € 1340 на одного пациента, что в 2–6 раз меньше, чем в странах Западной Европы и США. Таким образом, экономическое бремя для пациентов с БП и их семей в России достаточно велико и сопоставимо при этом с расходами системы обязательного медицинского страхования [Гусев и др., 2008]. Это подтверждает актуальность фармакоэкономических подходов к сравнению различных терапевтических методик (стратегий) при БП.

*Агонисты дофаминовых рецепторов (АДР).* Reese с соавторами (2012) выделили два значимых фармакоэкономических исследования применения АДР на поздних стадиях БП. В исследовании Hoerger et al. анализировался инкрементальный коэффициент затраты–полезность (ICUR) в США (по состоянию цен на 1997 год) при совместном применении неэрголинового АДР прамипексола и леводопы; авторы пришли к выводу, что на поздних стадиях БП фармакоэкономически целесообразно использование комбинированной терапии прамипексолом и леводопой [Hoerger et al., 1998]. Схожие результаты были получены в японском исследовании Shimbo et al. с использованием марковской модели на 10 лет, состоящей из шести состояний (1–5-я стадии по Хен–Яру и смерть). Рассчитав инкрементальный коэффициент затраты–эффективность (ICER), авторы показали, что применение бромокриптина или перголида в комбинации с леводопой фармакоэкономически оправдано на поздних стадиях БП по сравнению с монотерапией леводопой [Shimbo et al., 2001].

*Ингибиторы MAO-B и КОМТ.* Опубликованы результаты двух крупных исследований, в которых анализировался инкрементальный коэффициент затраты–полезность при использовании разагилина. Hudry et al. (2006) проводили анализ отношения затраты–полезность при применении ингибитора MAO-B разагилина и

ингибитора КОМТ энтакапона в сочетании с леводопой в сравнении с монотерапией леводопой у пациентов, страдающих моторными флюктуациями. При анализе инкрементальных коэффициентов стоимость–полезность авторы пришли к выводу, что использование леводопы в сочетании с разагилином/энтакапоном приводило к экономии денежных средств по сравнению с монотерапией леводопой [Hudry et al., 2006]. Использованная ими марковская модель была чувствительна к стоимости препаратов, однако при этом не учитывались нежелательные эффекты препаратов, коморбидные состояния и возможные осложнения терапии [Reese et al., 2012].

Groenendaal et al. (2010) оценивали в США инкрементальный коэффициент затраты–полезность для разагилина/энтакапона в сочетании с леводопой по сравнению с совместным применением леводопы, карбидопы и энтакапона, а также со стандартной монотерапией леводопой у пациентов на поздних стадиях БП с моторными флюктуациями. На двухлетней марковской модели они показали, что оба варианта комбинированной терапии были эффективнее монотерапии леводопой. Комбинации леводопа+разагилин и леводопа+энтакапон оказались доминантными (позволяющими снизить затраты при увеличении эффективности) схемами лечения по сравнению с монотерапией леводопой с точки зрения затрат системы медицинского страхования, пациента и системы здравоохранения; в то же время, сочетание леводопа+энтакапон было также эффективно при более высоких затратах [Groenendaal et al., 2010]. Использованная в данном исследовании модель по своим характеристикам была схожей с моделью Hudry et al. и имела те же недостатки.

Оценивая результаты указанных исследований о том, что у пациентов с развернутыми стадиями БП комбинированная терапия является фармакоэкономически более рациональной по сравнению с монотерапией леводопой, нельзя забывать важный аспект проблемы – увеличение риска возможных осложнений (галлюцинации, спутанность, ортостатическая гипотензия и т.д.) при приеме множества препаратов. Этот риск особенно велик у пациентов пожилого возраста, тем более с учетом необходимости одновременного приема различных корректоров и лекарств по поводу других заболеваний. Кроме того, на практике необходимый комплекс препаратов далеко не всегда бывает доступен конкретному пациенту в силу социальных, организационных и иных причин. Поэтому такое большое значение в настоящее время придается разработке и внедрению новых технологий лечения развернутых стадий БП на основе *нейромодуляции*.

**Современные представления о нейромодуляции и общая характеристика  
высокотехнологичных инвазивных методов лечения развернутых стадий болезни  
Паркинсона**

*Нейромодуляция* – это особое, функциональное направление в лечении заболеваний нервной системы, развитие которого в определенной степени стирает грани между консервативной и хирургической неврологией. Нейромодуляция предполагает применение специальных (в том числе имплантируемых) устройств, способствующих высвобождению электрических импульсов или химических веществ, которые модифицируют нейротрансмиссию с целью изменения активности нейронных сетей [Пирадов и др., 2015; Krames, Peckham, 2009].

Нейромодуляция может изменять активность центральной, периферической или вегетативной нервной системы. Использование нейромодуляции носит симптоматический характер и не влияет на причину развития заболевания, однако относиться к ней как к чисто паллиативной процедуре было бы неверным. Реализация адресного, целенаправленного модулирующего воздействия на те или иные структуры ЦНС с помощью магнитного/электрического поля, различных помп или имплантируемых электродов влияет на фундаментальные механизмы нейропластичности, а также способствует глубоким функциональным перестройкам корково-подкорковых связей [Dallapiazza et al., 2014]. Более того, некоторые методы нейромодуляции обладают самостоятельным нейропротективным потенциалом [Andrews, 2003].

Согласно современным представлениям, методы нейромодуляции делятся на неинвазивные и инвазивные.

К неинвазивной нейромодуляции относятся транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) и транскраниальная электрическая стимуляция (ТЭС), которые могут применяться у широкого круга неврологических больных и обладают благоприятным профилем безопасности. При БП в последнее время все большее применение находит ТМС. Принцип ТМС заключается в том, что электрический ток, протекающий через проволочную катушку, производит магнитное поле, перпендикулярное к направлению тока в катушке. При помещении в переменное магнитное поле головного мозга в нем как в проводящей среде индуцируется электрический ток, вызывающий деполяризацию мембраны и появление потенциала действия. С терапевтической точки зрения наибольшим потенциалом обладает особая модификация данного метода – ритмическая ТМС (рТМС), вызывающая сложные изменения синаптической пластичности и влияющая на мозговой кровоток, продукцию мозгового нейротрофического фактора, изменение активности ряда ферментов [Пирадов и др., 2015]. У пациентов с БП определенный клинический эффект рТМС показан для высокочастотной стимуляции первичной моторной коры и дорсолатеральной префронтальной коры. Тем не менее, на сегодняшний день для присвоения методу ТМС класса доказательности при БП необходимо проведение дополнительных крупных исследований с хорошим дизайном.

Инвазивная нейромодуляция является значительно более радикальным и действенным подходом к лечению развернутых стадий БП. Существуют три основных технологии инвазивной нейромодуляции при БП [Aquilonius, Mouradian, 2012]:

- электрическая высокочастотная стимуляция глубоких отделов головного мозга, осуществляемая наружным генератором импульсов через имплантированные в мозг электроды (рис. 2);
- прямое дозируемое введение (инфузия) геля леводопа/карбидопа в двенадцатиперстную кишку через наложенную микрогастростому с использованием специальной интестинальной помпы (рис. 3);
- постоянное подкожное дозируемое введение (инфузия) апоморфина с использованием специальной помпы (рис. 4).

Указанные высокотехнологичные методы имеют свои положительные и отрицательные стороны и не могут быть применимы ко всем пациентам на развернутых стадиях БП, что предполагает тщательный учет физического и психического состояния больных, коморбидности, возраста и других многообразных факторов.

Высокотехнологичная инвазивная нейромодуляция необходима при недостаточном контроле за двигательными нарушениями. Главное показание к применению этих методов – наличие выраженных, инвалидизирующих флуктуаций и других осложнений, затрудняющих дальнейшее применение леводопы в ее стандартной форме. Разработка инвазивной нейромодуляции в 1990–2000-х годах ознаменовала собой вторую революцию в лечении БП (первой революцией было внедрение в конце 1960-х годов высокодозной терапии леводопой). Сравнение с такой исторической вехой, как появление в арсенале неврологов препаратов леводопы, не случайно. Если леводопа оказывает «драматическое» действие в ранних стадиях БП и сохраняет эффективность у более тяжелых пациентов (хотя и неизбежным присоединением серьезных осложнений, ограничивающих ее применение), то технологии инвазивной нейромодуляции способны совершить качественно новый «прорыв» – радикальное уменьшение выраженности клинической симптоматики у больных с тяжелыми двигательными проблемами на развернутых стадиях БП. Именно радикальность достигаемого эффекта у пациентов с тяжелым и, казалось бы, некурабельным органическим синдромом является наиболее впечатляющей характеристикой инвазивной нейромодуляции, кардинально расширяющей наши представления о границах возможного в клинической неврологии.

Характерно, что эффекты всех методов инвазивной нейромодуляции полностью обратимы. При отключении любого устройства все предшествующие клинические проблемы развернутой стадии БП, имевшие место у конкретного пациента до начала нейромодуляции, возвращаются вновь спустя короткое время – от нескольких секунд

(прекращение глубокой стимуляции) до нескольких часов (прекращение дозированного введения противопаркинсонических препаратов через помпу). Немаловажно, что возобновление нейромодуляции позволяет вновь вернуть контроль над моторными и немоторными симптомами заболевания. Таким образом, внедрение в практику высокотехнологичных инвазивных методов лечения БП значительно расширило фундаментальные представления о динамичности нейропластических корко-подкорковых перестроек даже при далеко зашедшем нейродегенеративном процессе. Более того, доказанная возможность «перепрограммирования» патологических контуров ЦНС в развернутых стадиях БП открывает новые пути и в разработке методов лечения других органических психоневрологических заболеваний. Так, симптоматический эффект нейромодуляции (в различной степени доказательности) показан при дистонии и других гиперкинезах, спастичности, депрессии, обсессивно-компульсивном расстройстве, болевых синдромах и др. [Пирадов и др., 2015; Krames, Peckham, 2009; Dallapiazza et al., 2014; Deer et al., 2014; Lefaucheur et al., 2014; Boster et al., 2016].

При оценке перспектив интеграции высокотехнологичных инвазивных методов лечения БП в систему здравоохранения и существующие алгоритмы оказания специализированной неврологической помощи важно принимать во внимание такие ключевые факторы, как соотношение риск/польза, сложность устройств в повседневном использовании, независимость больных на фоне нейромодуляции, стоимость и т.д. Общая характеристика методов инвазивной нейромодуляции с этих позиций представлена в таблице 1.

Далее в тексте подробно рассматриваются возможности, преимущества, недостатки, показания/противопоказания к применению инвазивных методов лечения развернутых стадий БП.

### **Глубокая стимуляция мозга с помощью имплантированных электродов**

Теоретические основы функциональной нейрохирургии при БП связаны с нейрофизиологической организацией подкорковых ганглиев (рис. 5). Известно, что реализация двигательных функций осуществляется в рамках активности соматотопически организованных таламокортикальных кругов, включающих:

- корковые эфференты к полосатому телу, бледному шару, субталамическому ядру и таламусу;
- афферентные таламокортикальные проекции.

Как видно на рисунках 1А (см. страницу ...) и 5, таламус (его вентральное промежуточное ядро – Vim) ретранслирует в двигательную кору мозжечковые эфферентные потоки и обеспечивает связь подкорковых ганглиев с полимодальной



сенсорной афферентацией, а активность внутреннего сегмента бледного шара (GPi) и субталамического ядра (STN) находится под контролем nigростриатного дофаминергического пути. Таким образом, существует четкая сопряженность различных компонентов единого двигательного «ансамбля», осуществляющих реципрокные сбалансированные взаимодействия с участием основных медиаторов ЦНС (ГАМК, дофамин, ацетилхолин, глутамат). Сущность функциональной хирургии при экстрапирамидных заболеваниях заключается в целенаправленном воздействии на ключевые «релейные» структуры корково-подкоркового моторного кольца (Vim, GPi, STN), модулирующие активность экстрапирамидной системы и реализующие ее двусторонние связи с различными уровнями ЦНС [Кандель, 1981; Lyons, Pahwa, 2005].

Считается, что при паркинсонизме и других расстройствах движений имеет место патологически разбалансированная активность в двигательных путях (см. рисунки 1Б и 1В на стр. ...), своего рода «аритмия мозга», которая может быть нивелирована путем деструкции указанных «релейных» структур либо путем навязывания их нейронам заданного ритма с помощью прямой электростимуляции [Иллариошкин. Иванова-Смоленская, 2011; Marks, 2011]. Воздействие на конкретные «точки цели» в головном мозге достигается благодаря использованию специальных стереотаксических аппаратов, атласов и (в последние годы) компьютерно-навигационных систем, позволяющих точно локализовать заданную мишень в трехмерной системе координат мозга конкретного пациента и достигать ее минимально инвазивным, щадящим способом (точность достижения цели – до 1 мм). Такой подход к хирургии экстрапирамидных заболеваний направлен на перестройку патологических двигательных парадигм [Кандель, 1981].

Функциональная стереотаксическая нейрохирургия берет свое начало с середины 1950-х годов. Первым видом вмешательств при БП стали деструктивные операции на подкорковых ганглиях. Такие операции были инициированы многочисленными клиническими наблюдениями, когда у пациентов с паркинсонизмом появление очага повреждения (инсульт и т.д.) в таламусе, бледном шаре и некоторых других подкорковых образованиях сопровождалось уменьшением или даже исчезновением контралатерального тремора и других симптомов [Lyons, Pahwa, 2005]. После проведенных в 1950–1960-е годы десятков тысяч операций на подкорковых ганглиях у пациентов с БП в развитии стереотаксической хирургии наступил спад, связанный с открытием и внедрением в практику препаратов леводопы. Конец 1980-х – начало 1990-х годов ознаменовались ренессансом хирургического подхода, что было обусловлено как неудовлетворенностью результатов медикаментозного лечения экстрапирамидных заболеваний в долгосрочной перспективе, так и разработкой поистине революционной технологии *глубокой стимуляции мозга* (ГСМ, англ.: *Deep Brain Stimulation* – DBS).

Как известно, основная проблема деструктивных стереотаксических операций (таламо-, паллидо-, дентатотомия и др.) заключается в том, что уменьшение выраженности симптомов достигается за счет необратимого повреждения вещества мозга, чреватого серьезными и нередко инвалидизирующими осложнениями (особенно при двусторонних вмешательствах). Эту проблему не решает даже появление в последние годы неинвазивных методик разрушения глубоких ядер с помощью гамма-ножа или фокусированного ультразвука [Metman, Slavin, 2015]. В отличие от деструкций, ГСМ может безопасно применяться с 2-х сторон, являясь «динамической» (изменяемой по своим параметрам) и обратимой процедурой. Именно поэтому ГСМ рассматривается в настоящее время как предпочтительный, качественно более высокий по своему уровню метод функциональной нейрохирургии.

Механизм лечебного эффекта ГСМ до конца не ясен. Первоначально предполагалось, что развивающийся эффект электростимуляции – это результат блока деполяризации нейронов стимулируемого ядра («синаптическая усталость») [Benabid et al., 1987]. В основе современной концепции, подтверждаемой результатами большого числа клинических и экспериментальных исследований, лежит точка зрения, согласно которой хроническая электростимуляция действует как «искусственный пейсмейкер» (водитель ритма) мозга. Предполагается, что подаваемые высокочастотные импульсы навязывают стимулируемому ядру искусственный паттерн нейронных разрядов, обеспечивая тем самым десинхронизацию патологического ритма в сенсомоторных кругах [Иллариошкин, Иванова-Смоленская, 2011]. Эффективность подавления гиперсинхронизированных сигналов в проводящих путях системы «кора–базальные ганглии–таламус–кора» может регулироваться с помощью вариаций режима электростимуляции. В настоящее время появляется все больше данных, свидетельствующих о возможном нейропротективном потенциале ГСМ, реализуемом посредством снижения эксайтотоксических процессов в субталамическом ядре и таламусе, экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и подавления микроглиальных воспалительных реакций в мозге, повышения уровня мозгового нейротрофического фактора в нигростриатной системе и первичной моторной коре [Пирадов и др., 2015; Olanow, 2004; Metman L.V., Slavin, 2015].

Сущность метода ГСМ состоит в том, что в заданную подкорковую структуру-мишень стереотаксически с помощью специальной КТ(МРТ)-ориентированной программы имплантируется электрод, который фиксируется в костях черепа и соединяется коннектором (удлиняющим проводом) с импульсным генератором (нейростимулятором), имплантируемым подкожно под ключицей [Marks, 2011]. Во время операции обычно проводится пробная стимуляция через имплантируемый электрод для

определения возможных побочных эффектов электростимуляции и уточнения положения электрода.

Существует несколько разновидностей нейростимуляторов – одноканальные (для односторонней стимуляции), двухканальные (для двусторонней стимуляции), а также перезаряжаемые или одноразовые, которые могут использоваться в разных клинических ситуациях. Современные системы для хронической глубокой электростимуляции мозга позволяют врачу и, до определенной степени, самому пациенту программировать, видоизменять, сохранять заданные параметры стимуляции (амплитуду, частоту, длительность импульсов и т.д.) или приостанавливать ее с помощью магнитного выключателя. Стандартная частота подачи стимулов – 110–150 Гц, длительность импульса – около 60 мкс. Подбор программы стимуляции осуществляется обычно через 1–3 недели после имплантации электродов в головной мозг, когда нивелируется фактор отека в области вмешательства.

У пациентов с БП чаще всего применяется стимуляция субталамического ядра, значимыми мишенями для имплантации электродов при БП являются также GPi и Vim-ядро таламуса [Шток и др., 2002]. Считается, что стимуляция субталамического ядра эффективно подавляет все основные двигательные проявления БП, паллидарная стимуляция также обладает достаточно универсальным эффектом, но является предпочтительной для купирования инвалидизирующих леводопа-индуцированных дискинезий, тогда как ГСМ с введением электрода в Vim-ядро таламуса – операция выбора в лечении паркинсонического тремора [Marks, 2011]. На фоне всех трех процедур возможно достижение такой цели, как снижение суточной дозы леводопа-содержащих препаратов.

Адекватный отбор больных с БП для операции ГСМ увеличивает преимущества этого вида лечения и сокращает ненужные процедуры и нереалистичные ожидания пациентов. Именно неправильный отбор больных является наиболее распространенной причиной неэффективности ГСМ, наряду с навигационными ошибками при постановке электродов и неадекватным программированием стимулятора. Операции подлежат пациенты с БП, характеризующиеся многолетней высокой чувствительностью брадикинезии и ригидности к леводопе, но при этом имеющие либо выраженные двигательные осложнения такой терапии (моторные флуктуации, дискинезии), либо инвалидизирующий фармакорезистентный тремор. Поскольку ГСМ, как и любое другое оперативное вмешательство, несет в себе риск возможных осложнений при ее выполнении, показания к операции должны быть критически проанализированы для каждого конкретного пациента, с тщательным взвешиванием потенциального риска для

пациента и предполагаемой пользы от проведенного лечения. Задачи невролога и нейрохирурга при этом состоят в следующем:

- а) определить возможность и перспективы дальнейшего медикаментозного лечения для пациента и оценить адекватность этого лечения в прошлом;
- б) установить, являются ли симптомы, от которых, возможно, избавит хирургическое вмешательство, главной причиной инвалидизации пациента;
- в) определить другие потенциальные причины инвалидизации и определить вероятность улучшения этих симптомов после хирургии;
- г) установить возможные индивидуальные риски у пациента от хирургического вмешательства;
- д) сформулировать реалистичные цели для восстановления моторных функций и социальной адаптации пациента;
- е) ознакомить пациента и его родственников с возможностями хирургии и развеять неверные ожидания пациента от операции.

Разработан ряд скрининговых тестов и специальных электронных программ, помогающих неврологам оценить необходимость проведения ГСМ у конкретного пациента. Первый критерий – достоверный диагноз *идиопатической БП*, выставленный в соответствии с существующими международными рекомендациями (это очень важный момент, поскольку больные с вторичным паркинсонизмом плохо реагируют на ГСМ). Второй абсолютный критерий требует, чтобы симптомы, несмотря на оптимальное фармакологическое лечение, были достаточно инвалидизирующими и болезненными для пациента и могли оправдать риск хирургического вмешательства; иными словами, моторные симптомы (флуктуации, дискинезии или тремор) должны значительно влиять на качество жизни пациента. Следующим критерием является высокая чувствительность симптомов к леводопе (за исключением тремора, который на фоне леводопы может иногда усиливаться – особенно это касается постурально-кинетического дрожания). Тест чувствительности к леводопе заключается в оценке симптомов БП утром в состоянии «выключения» до приема леводопы (на фоне отмены другой противопаркинсонической терапии), с использованием шкалы UPDRS, и в состоянии «включения» после приема форсированной дозы леводопы (в 1,5 раза превышающей обычную утреннюю дозу). Разница состояний должна быть объективной, в период «включения» тяжесть состояния пациента не должна превышать стадию 3 по функциональной шкале Хен–Яра. Необходимо точно оценить, что на фоне приема препаратов леводопы у пациента отмечается значительное улучшение моторных функций.

Важным критерием отбора пациентов с БП для ГСМ является отсутствие психических, когнитивных и аффективных нарушений [Marks, 2011]. Сочетание деменции

с симптомами паркинсонизма может говорить о вторичном генезе моторных проявлений, что заведомо повлечет неэффективность операции, а наличие в анамнезе психических расстройств и депрессии является фактором риска для декомпенсации в послеоперационном периоде. Ранее противопоказанием к проведению глубокой электростимуляции мозга считалось наличие у пациента кардиального искусственного водителя ритма, однако опыт показывает, что ГСМ и кардиостимуляция могут достаточно безопасно проводиться одновременно у одного и того же пациента.

Традиционно ГСМ выполнялась пациентам, страдающим БП в течение 10–15 лет, когда зачастую появляется физическая зависимость от посторонней помощи. Вследствие этого даже после улучшения моторных функций в результате ГСМ такие больные редко возвращались к полностью нормальной жизни или профессиональной деятельности. Постепенно стало очевидным, что цель улучшения качества жизни и уменьшения психологического дискомфорта от БП может быть достигнута у пациентов относительно молодого возраста и на более ранних стадиях заболевания, когда медикаментозное лечение в силу различных причин не давало оптимального эффекта. В 2006 году во Франции и Германии было инициировано многоцентровое исследование EARLYSTIM, целью которого явилось развитие концепции ранней субталамической стимуляции у пациентов с БП. Исследование показало, что ГСМ субталамического ядра у пациентов с ранними (<3 лет) флуктуациями превосходит фармакотерапию по своей эффективности и влиянию на качество жизни [Schuepbach et al., 2013]. И хотя не все авторы признают результаты исследования EARLYSTIM однозначными, в целом в последнее время наметилась тенденция рассматривать возможность проведения ГСМ у пациентов в более ранних стадиях БП, сразу после появления двигательных осложнений леводопатерапии [Schüpbach et al., 2014]. Обоснованность данного тренда подтверждается недавними результатами Dams et al. (2016), показавшими экономическую эффективность стимуляции субталамического ядра (по сравнению с оптимальной медикаментозной терапией) у больных моложе 61 года с ранними моторными флуктуациями.

Возраст пациентов на момент проведения операции является одним из факторов, от которого зависит исход операции. У пациентов старше 70–75 лет повышен риск хирургических осложнений, включая необратимое когнитивное ухудшение после операции, отсутствие дооперационного уровня состояния «включения», ухудшение речи, постуральных нарушений. Многочисленные исследования показывают, что лучшие результаты стимуляции были получены у более молодых больных [Пирадов и др., 2015].

Показано, что при строгом следовании всем рассмотренным выше критериям для проведения стимуляции субталамического ядра могут быть отобраны только 1,6–4,5% из всех пациентов, направляемых для хирургического лечения в специализированный центр

[Morgante et al., 2007] Данный факт подчеркивает необходимость альтернативных методов лечения для подобных пациентов с неконтролируемыми моторными флуктуациями (например, использование постоянного интрадуоденального введения леводопы или других подходов).

К настоящему времени в мире операция имплантации системы для ГСМ проведена более чем 50 000 пациентов с БП. Анализ катамнеза двусторонних операций субталамической электростимуляции при БП показывает, что выраженность тремора при таком вмешательстве снижается на 74%, ригидности – на 66%, брадикинезии – на 59%, постуральной неустойчивости – на 17%, нарушений ходьбы – на 37% [Gervais-Bernard et al., 2009]. На фоне субталамической стимуляции заметно уменьшается выраженность всех двигательных проявлений периода «выключения» (особенно тремора покоя), а также лекарственных дискинезий и двигательных флуктуаций [Strauss et al., 2014]. Снижение суммарной длительности «выключений» на стимуляции субталамического ядра или GPi варьирует от 30% до 100% (среднее снижение – на 68%), а длительность периодов «включения» без дискинезий увеличивается на 47–138% (в среднем – на 71%) [Volkman et al., 2013]. Противотреморный эффект субталамической стимуляции при БП весьма стабилен на протяжении пяти и более лет. ГСМ способствует увеличению качественной жизни на 2,9 года, в то время как традиционная терапия – на 2,2 года, при этом использование технологии ГСМ сопровождается улучшением показателя «затраты–эффективность» по сравнению с группой оптимального медикаментозного лечения [Valldeoriola F. et al., 2007]. При 10-летнем наблюдении за двумя сопоставимыми группами больных БП – оперированных (стимуляция субталамического ядра) и не оперированных – в хирургической группе выживаемость оказалась выше, а вероятность попадания в дом по уходу для инвалидов, наоборот, ниже по сравнению с группой консервативного лечения [Ngoga et al., 2013].

У пациентов с БП паллидарная стимуляция особенно эффективна для контроля контралатеральных леводопа-индуцированных дискинезий (улучшение достигается у 70–100% больных), хотя она также уменьшает выраженность тремора, мышечной ригидности и гипокинезии. Тяжесть дискинезии уменьшается в среднем на 83% [Volkman et al., 2013]. Отмечено, что при паллидарной стимуляции эффект более вариабельный, чем при субталамической (возможно, за счет большего размера этой структуры), и некоторые больные с первоначально хорошим контролем тремора могут утратить его в течение 1–3 лет после операции.

В отдельных случаях БП при доминировании в клинической картине тремора с успехом применяют стимуляцию Vim-ядра таламуса.

В нашей стране технология ГСМ применяется с начала 2000-х годов.

Многолетний опыт российских центров вполне сопоставим с результатами зарубежных коллег. Так, в Научном центре неврологии проведено свыше 100 операций имплантации систем для ГСМ у пациентов с БП (средний возраст 60 лет, средняя продолжительность заболевания – 12 лет), включая имплантации как для двусторонней стимуляции STN, Gpi и Vim, так и для односторонней стимуляции Gpi либо Vim (как правило, после проведенных ранее таламотомий). Во всех случаях был достигнут отличный либо хороший клинический эффект. В группе пациентов с дрожательной формой БП (n=26) у 22 больных было достигнуто полное, а у 4 – частичное (>50%) подавление тремора; в наиболее многочисленной группе пациентов со смешанным фенотипом БП после операции сумма баллов по шкале UPDRS (часть II + III) в состоянии «выключения» снизилась в среднем с 88,2 до 44,3, в состоянии «включения» – с 41,2 до 22,4. Четкая позитивная динамика наблюдалась также при анализе повседневной активности и качества жизни (рис. 6). При этом среднее снижение принимаемой дозы леводопы в общей группе оперированных пациентов с БП составило 56%.

Осложнения при данном виде инвазивной нейромодуляции имеют место менее чем в <1% случаев. Наиболее серьезные – внутримозговое кровоизлияние, спутанность сознания или психозы в послеоперационном периоде, повреждение или смещение электрода, инфицирование системы. Менее серьезные проблемы наблюдаются чаще: например, те или иные побочные эффекты в виде легкой дизартрии, атаксии, расстройств походки после Vim-стимуляции выявляются у 26% больных [Пирадов и др., 2015]. Важно подчеркнуть: при двусторонней стимуляции глубинных структур мозга развернутый псевдобульбарный синдром, свойственный двусторонним деструктивным операциям, почти не встречается [Grimaldi, Manto, 2008]. Рецидив тремора в послеоперационном периоде на фоне ГСМ может наблюдаться у 5% пациентов. При проведении субталамической стимуляции к концу первого года отмечена повышенная частота суицидальных действий, риск которых более значителен у одиноких лиц и при наличии послеоперационной депрессии [Voon et al., 2008]. К описанным поведенческим побочным эффектам хронической субталамической стимуляции относятся также повышенная импульсивность и дофаминовый дисрегуляторный синдром. Стимуляция Vim-ядра таламуса ассоциирована с риском развития негрубых нарушений беглости речи.

Триумф ГСМ привел к почти полному вытеснению деструктивных стереотаксических операций (таламотомия, паллидотомия) из практики. В настоящее время они применяются только в качестве односторонних вмешательств в тех сравнительно редких случаях БП, которые характеризуются длительно преобладающим двигательным гемисиндромом.

## Инфузия геля леводопа/карбидопа с помощью дуоденальной помпы

Дозированное введение лекарственных препаратов в непрерывном режиме посредством специальных помп, закрепляемых на теле пациента – эффективная и уже хорошо известная технология, широко применяемая в различных областях современной медицины. В неврологии такой подход позволяет обеспечить постоянство рецепторной стимуляции и модулировать нейротрансмиссию в нужном направлении, добиваясь отчетливого симптоматического эффекта. Ярким примером является применение дуоденальной помпы для введения в тонкий кишечник геля леводопа/карбидопа – это инновационный путь применения леводопы в наибольшей степени соответствует концепции постоянной дофаминергической стимуляции.

В середине 1970-х годов было показано, что внутривенная инфузия леводопы способна достаточно быстро стабилизировать двигательную активность у пациентов с БП, страдающих моторными флюктуациями [Aquilonius, Mouradian, 2012]. Однако внутривенное введение леводопы не нашло широкого применения из-за технических сложностей метода: леводопа обладает плохой водорастворимостью и быстро окисляется в водной среде (требуется кислый раствор для разведения), ингибиторы ДОФА-декарбоксилазы должны дополнительно приниматься в таблетированной форме и т.д. Из-за большого объема инфузии, раздражающего действия кислого раствора на вены и мягкие ткани в области инфузии процедура не может длиться более 7–10 дней. Перечисленные факторы исключают внутривенное введение препарата с целью систематической терапии БП.

В 1986 году проблема постоянной строго дозируемой доставки леводопы в организм была решена. Для этой цели была предложена энтеральная (дуоденальная) инфузия концентрированной суспензии леводопы и карбидопы (в соотношении 4:1) в геле карбоксиметилцеллюлозы, эффективность которой была сопоставима с внутривенным введением леводопы. Для постоянного поступления *леводопа/карбидопа интестинального геля* (ЛКИГ) в двенадцатиперстную кишку под местной анестезией выполняется черскожная эндоскопическая гастростомия и устанавливается портативная инфузионная помпа, подающая гель из кассеты через специальную маленькую трубку в верхний отдел тонкого кишечника (рис. 7). Инфузия в двенадцатиперстную кишку обусловлена тем, что, как уже указывалось выше, именно и только там происходит абсорбция леводопы, поступающей в желудочно-кишечный тракт. Сама помпа размещается в специальной сумке на ремне, что обеспечивает мобильность и независимость пациента в процессе хронической инфузионной терапии (рис. 8).



К 2010 году методика с использованием ЛКИГ была зарегистрирована в ряде стран Европы, Ближнего Востока, Азии и Океании, а к 2016 году – также в США и в нашей стране (Дуодопа®, Abbvie).

Применение ЛКИГ имеет целью достижение более стабильной концентрации леводопы в плазме крови по сравнению с таблетированными формами, что обеспечивает постоянную, тоническую стимуляцию стриатных дофаминергических рецепторов и, следовательно, стабильную двигательную активность у пациентов с БП. Так, в одном из первых фармакокинетических исследований было показано, что при таблетированной терапии препаратами леводопы с замедленным высвобождением коэффициент вариации концентрации леводопы в плазме составил 34%, а при инфузионной терапии ЛКИГ – всего 14% [Nyholm et al., 2003].

Инфузионная терапия ЛКИГ относится к орфанным методикам лечения и показана сравнительно небольшой группе пациентов с БП на развернутых стадиях заболевания. У этой группы больных помповое применение ЛКИГ нередко используется в качестве монотерапии БП.

Установленными показаниями к назначению данного лечения являются тяжелые, рефрактерные моторные флюктуации и дискинезии, сохраняющиеся несмотря на проводимую оптимизированную противопаркинсоническую терапию. Немаловажно отметить, что инфузия ЛКИГ с помощью помпы применима у той группы пациентов с БП, у которых существуют противопоказания к другим методам хирургической нейромодуляции и, в первую очередь, ГСМ – например, у лиц старше 70 лет или у пациентов, имеющих депрессивное расстройство либо умеренные когнитивные нарушения. Инфузия ЛКИГ также применима у пациентов, для которых подкожное введение апоморфина (см. далее) не подходит из-за недостаточного эффекта или побочных явлений. Основное условие для проведения инфузионной терапии ЛКИГ: пациент или ухаживающее за ним лицо должны уметь технически справляться с данным устройством. Наиболее существенными противопоказаниями к инфузии ЛКИГ являются выраженная деменция и общие противопоказания к проведению абдоминальной операции.

До проведения чрескожной эндоскопической гастростомии проводят оценку переносимости и эффективности препарата с помощью подачи ЛКИГ через назодуоденальный зонд. Подбор дозы осуществляется индивидуально, введение обычно начинают с дозы, которая составляет 75% от суточной дозы таблетированных леводопа-содержащих препаратов, затем ее титруют до оптимального режима. По данным ряда исследований, на фоне инфузий ЛКИГ суточные дозировки леводопы удается сохранить без изменений в течение многих лет.

Многочисленными исследованиями было показано, что переход с пероральных форм леводопы на терапию ЛКИГ приводит к выраженному уменьшению моторных флуктуаций и суммарного времени периодов «выключения» (на 80%, в среднем на 4 часа в сутки), увеличению времени периодов «включения» без дискинезий (с 30% до 90%, в среднем на 4,5 часа в сутки), а также к общему снижению тяжести моторных симптомов и повышению качества жизни [Eggert et al., 2008; Antonini et al., 2015б; Fernandez et al., 2015; Palhagen et al., 2016]. Особенно доказательно уменьшение периодов «выключения» было продемонстрировано в двух рандомизированных контролируемых исследованиях со слепым дизайном, в которых на протяжении 6 недель [Nyholm et al., 2005] и 12 недель [Olanow et al., 2014] сравнивалась дуоденальная инфузия ЛКИГ и терапия пероральными формами леводопы. В обоих исследованиях выявлены очевидные преимущества ЛКИГ перед стандартной леводопой/карбидопой по большому числу показателей, оценивающих выраженность и стабильность изменений моторики и функционального состояния пациентов с развернутыми стадиями БП [Nyholm et al., 2005; Olanow et al., 2014]. Эти выводы были подтверждены и в последующем длительном открытом наблюдении пациентов, сделавших выбор в пользу продолжения дуоденальной инфузионной терапии ЛКИГ [Slevin et al., 2015].

Оптимизация доставки леводопы с помощью дуоденальной помпы способствует значительному снижению выраженности инвалидизирующих дискинезий, которые имели место у пациентов на традиционных пероральных формах препарата [Olanow et al., 2014; Fernandez et al., 2015; Antonini et al., 2015б; Antonini et al., 2016]. Достижимое с помощью дуоденальной инфузии ЛКИГ уменьшение дискинезий развивается постепенно и может наблюдаться на протяжении полугода с момента начала терапии ЛКИГ [Antonini et al., 2016]. По данным различных авторов, тяжесть дискинезий при инфузии ЛКИГ может уменьшаться на 90%. Еще в одной недавней работе было продемонстрировано, что дуоденальная инфузия ЛКИГ способствует достоверному уменьшению выраженности тремора покоя у пациентов с БП [Fernandez et al., 2016].

Как показали Palhagen с соавторами (2016), достигаемое при применении дуоденальной инфузии ЛКИГ уменьшение выраженности двигательных проявлений развернутых стадий БП сохраняется на протяжении, как минимум, 3 лет. В течение этого промежутка времени стоимость лечения также оставалась стабильной [Palhagen et al., 2016]. В ряде работ временные границы стабильного эффекта ЛКИГ были прослежены еще дольше – вплоть до 7 лет непрерывного, успешного лечения [Nilsson et al., 2001; Nyholm et al., 2008].

Проведенный анализ влияния ЛКИГ на немоторные проявления БП позволил установить, что при инфузионной терапии отмечается уменьшение желудочно-кишечных,

урологических, сердечно-сосудистых и когнитивных проблем, а также диссомнических и болевых расстройств [Honig et al., 2009; Nyholm, 2012]. Немаловажно, что при этом одновременно наблюдается достоверное повышение качества жизни пациентов [Honig et al., 2009]. Немоторные эффекты ЛКИГ оказались более высокими по сравнению с традиционной леводопой/карбидопой и по результатам наиболее достоверных, контролируемых рандомизированных исследований [Nyholm et al., 2005; Olanow et al., 2014]. Влияние дуоденальной инфузии ЛКИГ на немоторные симптомы БП, обычно резистентные к терапии – важное преимущество данного метода нейромодуляции в развернутых стадиях заболевания, которое находит свое отражение в соответствующих международных рекомендациях (см. далее).

В большом числе наблюдений хроническая дуоденальная инфузия ЛКИГ позволяла пациентам с развернутыми стадиями БП вести практически нормальный образ жизни [Aquilonius, Mouradian, 2012]. Наблюдается улучшение психологического состояния за счет уменьшения социальной стигматизации и трудностей в общении, что проявляется в снижении подавленности, тревоги и страха перед будущим. Таким образом, применение ЛКИГ сопровождается улучшением адаптации в физической, психологической и социальной сферах [Селиверстов, Иллариошкин, 2013; Титова, 2015; Antonini et al., 2015б].

Высокий и стабильный эффект инфузионной терапии ЛКИГ в отношении основных двигательных осложнений леводопы-терапии, а также ряда немоторных симптомов БП и качества жизни, совсем недавно был подтвержден в нескольких европейских обсервационных исследованиях. Они были проведены как в отдельных странах – Италии [Zulli et al., 2016], Румынии [Bajenaru et al., 2016], Словакии [Gmitterová et al., 2015], так и в обширной объединенной паневропейской когорте пациентов – исследование GLORIA [Antonini et al., 2015б; Poewe et al., 2016]. Последнее исследование включало 375 пациентов из 75 центров 18 стран и стало самым масштабным мультицентровым проектом по применению дуоденальной инфузии ЛКИГ, доказавшим безусловную эффективность и безопасность данной методики в лечении развернутых стадий БП.

Побочные эффекты инфузии ЛКИГ могут включать проявления, обусловленные непосредственно действием леводопы, но намного чаще нежелательные явления связаны с проблемами с интестинальной трубкой – перегибом, закупоркой, смещением дистального конца катетера в желудок, отсоединением от помпы (63%), а также с осложнениями гистростомии – инфекцией, секрецией из стомы, локальной болью, гипертрофической грануляцией тканей (18%). Наиболее серьезное осложнение – развитие перитонита, но оно, к счастью, встречается менее чем в 1% случаев. Остается открытым вопрос о

способности инфузии ЛКИГ провоцировать психотические нарушения, однако в одном из ретроспективных исследований существенных изменений с точки зрения психопродуктивной симптоматики в группе из 91 пациента отмечено не было [Devos, 2009]. Есть также ряд сообщений о повышенном риске развития на фоне инфузии ЛКИГ периферической полиневропатии [Syed et al., 1998; Isacson et al., 2008], что требует проведения у таких больных специального нейрофизиологического мониторинга.

Российские неврологи имеют позитивный опыт использования дуоденальных инфузий ЛКИГ у пациентов с БП в рамках многолетнего международного мультицентрового клинического исследования, в котором принимают участие 3 специализированных центра экстрапирамидных заболеваний из Москвы, Санкт-Петербурга и Казани. Всего в эту работу были включены 48 российских пациентов с развернутыми стадиями БП, имевших тяжелые двигательные флуктуации (длительность «выключений» на протяжении дня  $\geq 3$  часов несмотря на адекватное лечение оральными противопаркинсоническими препаратами). Средний возраст больных в момент включения в исследование составил  $60,3 \pm 8,29$  лет (39–78), длительность заболевания –  $10,2 \pm 4,8$  лет. Из числа включенных 43 пациента полностью завершили исследование: основной период наблюдения составил 54 недели. Продленная фаза настоящего исследования – свыше 7 лет.

Как видно на рисунках 9 и 10, на фоне лечения с помощью хронической инфузии ЛКИГ в общей группе российских пациентов с БП к концу 54-й недели было достигнуто статистически значимое улучшение основных клинических показателей:

- уменьшение длительности периодов «выключения» – в среднем на  $5,35 \pm 2,59$  часов в сутки ( $p < 0,001$ );
- увеличение длительности периодов «включения» без выраженных (инвалидизирующих) дискинезий – на  $5,74 \pm 3,91$  часов в сутки ( $p < 0,001$ );
- увеличение периодов «включения» без дискинезий – на  $4,24 \pm 4,53$  часов в сутки ( $p < 0,001$ );
- уменьшение выраженности симптоматики по II–IV частям шкалы UPDRS – соответственно, на  $8,42 \pm 5,16$  ( $p < 0,001$ ),  $13,13 \pm 11,68$  ( $p < 0,001$ ) и  $1,29 \pm 2,75$  ( $p = 0,003$ ) баллов;
- улучшение по шкале общего клинического впечатления более чем вдвое;
- улучшение качества жизни.

Доза вводимой леводопы оставалась стабильной на протяжении всего 54-недельного периода наблюдения, при этом 93,5% пациентов БП на фоне инфузии ЛКИГ не использовали никаких других противопаркинсонических препаратов.

Большинство наблюдавшихся побочных эффектов оказались легкими или умеренными, причем основные проблемы (28,3% больных) были связаны с установкой инфузионной системы (болевого синдром, раневое отделяемое в месте операции и т.п.). Серьезные осложнения на фоне лечения были выявлены у 8 пациентов (16,7%), в том числе у 3 пациентов (6,3%) из-за серьезных осложнений лечение с помощью ЛКИГ было прервано. Эти цифры в целом вполне соответствует показателям зарубежных центров, применяющих инфузию ЛКИГ на протяжении длительного времени.

Таким образом, проведенное в Российской Федерации исследование подтвердило, что длительная дуоденальная инфузия ЛКИГ характеризуется благоприятным профилем безопасности, хорошей переносимостью и высокой эффективностью с точки зрения коррекции двигательных симптомов БП, включая флуктуации и дискинезии. Полученный опыт может и должен стать основой для более широкого внедрения данной технологии в нашей стране.

### **Инфузия апоморфина с помощью помпы для подкожного введения**

Апоморфин – первый из агонистов дофаминовых рецепторов, получивших применение в клинической практике. Он был синтезирован в 1869 году как ненаркотическое производное морфина. Сначала препарат применяли в качестве рвотного средства и в наркологической практике для выработки условно-отрицательной реакции на алкоголь. У пациентов с БП апоморфин впервые был использован в 1951 году, однако после широкого внедрения препаратов леводопы интерес к нему стал спадать. С течением времени, когда стала очевидной проблема осложнений длительной леводопа-терапии, исследователи вернулись к апоморфину и с конца 1980-х годов начали использовать его подкожное введение для лечения БП.

Апоморфин является единственным препаратом, который по эффективности воздействия на моторные проявления БП может сравниться с леводопой [Antonini, Tolosa, 2009]. Из-за низкой биодоступности апоморфина при пероральном приеме и интенсивного первичного метаболизма в печени препарат применяется подкожно, при этом биодоступность достигает практически 100%. Внутривенные инфузии препарата не используются из-за риска возникновения тяжелых тромботических осложнений. На практике подкожное введение апоморфина имеет целью, главным образом, преодоление эпизодов «выключения», причем эффект наступает быстрее, чем при приеме леводопы (уже через 5–15 мин после инъекции), но имеет меньшую длительность по сравнению с ней (около 40 мин).

Существует два подхода к подкожному введению апоморфина: периодические инъекции с помощью шприца-ручки и постоянное подкожное введение с помощью

помпы. Периодические инъекции используются преимущественно для быстрого, скоропомощного разрешения периодов «выключения» на фоне стабильной, подобранной схемы лечения; особенно это касается непредсказуемых «выключений», которые не поддаются коррекции таблетированной терапией. Пациенты, подходящие для этой формы терапии, должны четко дифференцировать свои состояния, в частности, отличать периоды «выключения» от сложных по формуле дискинезий и т.п. В нескольких исследованиях было показано, что эффект инъекций апоморфина приводит к уменьшению дневных периодов «выключения» на 50% [Aquilonius, Mouradian, 2012]. В одном из рандомизированных плацебо-контролируемых исследований длительностью 4 недели было продемонстрировано, что 95% периодов «выключения» было разрешено с помощью апоморфиновых инъекций в сравнении с 23% при применении плацебо; в среднем длительность «выключений» сократилась на треть (34%, суммарно на 2 часа в сутки) [Dewey et al., 2001]. Показано, что, кроме двигательной составляющей периодов «выключения», апоморфин достаточно успешно влияет и на другие проявления БП – боль, тревогу, а также дистонию.

Инфузионная подкожная терапия через специальную *апоморфиновую помпу* подходит для пациентов с тяжелыми моторными флуктуациями, включая тех, кто находится на инъекциях апоморфина шприцом-ручкой с кратностью инъекций выше 5–7 в день. Небольшая, легкая помпа, разработанная по образцу инсулиновой помпы, обычно размещается на поясе пациента (рис. 11), тогда как игла для подкожного введения препарата фиксируется, например, в области брюшной стенки или бедра. Место введения препарата меняется ежедневно. Инфузия обычно проводится в дневные часы и в среднем составляет 12–16 часов в сутки. В случае, если у пациента наблюдается тяжелая ночная симптоматика «выключения», показана 24-часовая инфузия апоморфина с меньшей дозой препарата ночью. При необходимости есть также возможность болюсного введения. В некоторых случаях инфузионная терапия может комбинироваться с инъекциями апоморфина шприцом-ручкой: это, например, актуально для пациентов с утренними периодами «выключения» после ночного перерыва инфузионной терапии, когда больному необходимо самостоятельно подключить и настроить работу помпы.

Кандидатами для установки апоморфиновой помпы считаются пациенты с хорошим ответом на леводопу, но с выраженными моторными флуктуациями и дискинезиями, без когнитивных нарушений, ортостатической артериальной гипотензии, тяжелых системных заболеваний печени, почек, сердца, а также без дофаминергического психоза в анамнезе (последний является противопоказанием к назначению практически любых агонистов дофаминовых рецепторов). Пожилой возраст не считается противопоказанием: показана высокая эффективность и безопасность применения

апоморфиновой помпы у пациентов в возрасте до 85 лет с длительным течением БП [Volkman et al., 2013]. Отсев больных из-за несоблюдения режима терапии обычно происходит в течение первых 3 месяцев лечения [Antonini, Tolosa, 2009; Trenkwalder et al., 2015].

Режим работы апоморфиновой помпы обычно подбираются в стационарных условиях «под прикрытием» домперидона в первые 3 дня для предотвращения возможной тошноты и рвоты. До начала терапии апоморфином пациент должен прекратить прием других агонистов дофаминовых рецепторов. В последующем, после начала инфузионной терапии, постепенно отменяются другие противопаркинсонические препараты и уменьшается доза леводопы, с параллельным увеличением дозы апоморфина. В некоторых случаях БП апоморфин удается использовать в виде монотерапии. За время пребывания в стационаре пациенты и ухаживающие лица должны обучиться самостоятельному использованию помпы.

Подкожная инфузия апоморфина в дневные часы обычно приводит к существенному уменьшению периодов «выключения» (на 50–80%, в среднем на 44%) по сравнению с исходными значениями, а также к увеличению длительности «включений» без дискинезий (на 8–85%, в среднем на 40%) [Volkman et al., 2013]. Данные результаты подтверждены несколькими открытыми исследованиями длительностью до 33 месяцев. В одном из больших мультицентровых ретроспективных исследований суммарное уменьшение периодов «выключения» составило 4,3 часа, причем 82 из 166 пациентов остались на лечении с помощью апоморфиновой помпы и после окончания исследования [Garcia Ruiz et al., 2008]. Применение апоморфиновой помпы влияет на дискинезии при БП: отмечается постепенное их уменьшение на 34–83% по сравнению с исходными показателями. Как и на фоне применения дуоденальной инфузии ЛКИГ, максимальное уменьшение выраженности дискинезий может наступать через несколько недель и даже месяцев от начала инфузионного введения апоморфина [Katzenschlager et al., 2005]. Кроме того, клинический опыт показывает, что инфузии апоморфина и его инъекции способны значительно уменьшать болевые дистонические проявления при БП. Апоморфин способствует уменьшению выраженности немоторных симптомов развернутых стадий БП – гипергидроза, никтурии, учащенного императивного мочеиспускания, общей слабости [Martinez-Martin, 2011].

К побочным эффектам применения апоморфиновой помпы относится ряд известных проявлений, которые характерны и для других агонистов дофаминовых рецепторов – тошнота и рвота (10%), ортостатическая гипотензия (5%), седативный эффект и сонливость (23%). Но есть и специфичные побочные явления применения апоморфиновой помпы, связанные, главным образом, со способом введения препарата. У

пациентов, получающих апоморфин подкожно, часто наблюдается образование подкожных узелков (70%), клинически обычно незначимых и регрессирующих самостоятельно. Для профилактики подобных местных реакций рекомендуется ряд мероприятий, например, ежедневная смена мест инъекций и игл, введение иглы под углом более 45° во избежание внутрикожных инъекций, массаж мест инъекций, введение раствора апоморфина меньшей концентрации. Считается, что на апоморфине психотические нарушения возникают редко, однако при использовании высоких доз препарата могут появляться галлюцинации. На фоне использования апоморфиновой помпы описаны случаи развития синдрома дофаминовой дисрегуляции. Имеются сведения, что апоморфин может также способствовать удлинению интервала QT на ЭКГ [Menon, Stacy, 2007]. Кроме того, всем пациентам, получающим апоморфин, рекомендуется проводить исследование на выявление антиэритроцитарных антител для своевременной диагностики лекарственно-индуцированной иммунной гемолитической анемии [Katzenschlager et al., 2005; Garcia Ruiz et al., 2008; LeWitt et al., 2009].

Относительная простота апоморфиновой помпы, ее достаточно высокая безопасность и доказанная эффективность в купировании осложнений развернутых стадий БП делают данную технологию нейромодуляции весьма удобной и перспективной для применения в неврологической практике. Однако до настоящего времени в нашей стране данный метод лечения не применяется, а апоморфиновая помпа в Российской Федерации пока не зарегистрирована.

### **Сравнение современных технологий нейромодуляции в лечении развернутых стадий болезни Паркинсона**

Одной из важных и сложных проблем лечения тяжелых пациентов с БП, находящихся в развернутой стадии БП и имеющих инвалидизирующие осложнения многолетней лекарственной терапии (в первую очередь, резистентные моторные флюктуации), является необходимость сделать правильный выбор между тремя инвазивными технологиями нейромодуляции: нейрохирургической методикой ГСМ, дуоденальной инфузией ЛКИГ и подкожной инфузией апоморфина. Любой из этих методов обладает своими преимуществами и недостатками, которые врач должен взвешивать в каждом конкретном случае. Основными факторами, влияющими на выбор метода, являются возраст пациента и наличие когнитивных и психических нарушений. Более подробно факторы, которые необходимо учитывать при выборе метода лечения развернутых стадий БП, представлены в таблице 2.

*Основные преимущества ГСМ:*



- отлаженность и стандартизация технологии;
- возможность динамического контроля эффектов стимуляции и перепрограммирования рабочего режима стимуляции (при необходимости);
- хороший эффект в отношении уменьшения моторных флуктуаций и дискинезий;
- многолетняя длительность эффекта и его стабильность.

*Недостатки ГСМ:*

- риск интракраниального кровотечения и другие риски, связанные с операцией на головном мозге и длительным нахождением в веществе мозга инородного тела;
- риск ухудшения когнитивных функций и депрессии;
- риск развития дизартрии и нарушений ходьбы;
- невозможность предварительного тестирования системы;
- необходимость продолжения приема леводопы;
- необходимость постоянной высокопрофессиональной технической поддержки («привязанность» пациента к небольшому числу специализированных центров, обладающих необходимым опытом в настройке программатора и решении других вопросов ГСМ);
- высокая стоимость системы.

*Основные преимущества дуоденальной помповой инфузии ЛКИГ:*

- хороший эффект в отношении флуктуаций с увеличением длительности периодов «включения» и сокращением (исчезновением) периодов «выключения»;
- эффективность у наиболее тяжелых пациентов;
- отсутствие общей анестезии при вмешательстве;
- использование наиболее эффективного симптоматического препарата;
- возможность в большинстве случаев проведения монотерапии;
- возможность индивидуального тестирования до оперативного вмешательства;
- редкие и предсказуемые побочные эффекты (характерные для любых препаратов леводопы).

*Недостатки ЛКИГ:*

- сложное титрование дозы;
- относительно большой размер помпы;
- необходимость постоянной технической поддержки (особенно в течение первого года) в связи с возможными проблемами с помпой или катетером;

- необходимость оперативного вмешательства;
- высокая стоимость.

*Основные преимущества подкожной помповой инфузии апоморфина:*

- простая технология установки помпы;
- значимое уменьшение моторных осложнений и длительности периодов «выключения»;
- малая инвазивность;
- возможность простого преварительного тестирования;
- отсутствие ухудшения когнитивных функций и настроения;
- небольшой размер помпы;
- удобный подкожный способ введения;
- меньший, по сравнению с другими технологиями, уровень требуемой технической поддержки.

*Недостатки подкожной помповой инфузии апоморфина:*

- высокая частота местных побочных реакций;
- центральные побочные эффекты, характерные для любых дофаминовых агонистов и ограничивающие применение методики у лиц старше 70 лет;
- сложно подбираемое индивидуальное титрование дозы;
- необходимость в большинстве случаев продолжения приема леводопы.

Прямое сравнение долговременной эффективности различных технологий инвазивной нейромодуляции представляет собой непростую задачу. В недавно проведенном мультицентровом контролируемом исследовании EuroInf был отмечен сопоставимый эффект инфузий ЛКИГ и апоморфина у пациентов в развернутых стадиях БП [Martinez-Martin et al., 2015], однако такие публикации остаются единичными.

В последние годы появились работы по сравнению трех указанных инвазивных методов лечения БП по фармакоэкономическим показателям.

Reese et al. (2012) выделили 10 исследований, посвящённых оценке хирургического лечения БП (ГСМ) с экономической точки зрения. Только в пяти из них рассчитывались инкрементальные коэффициенты «затраты–эффективность», остальные пять работ были посвящены анализу минимизации и последствий затрат. В Национальных клинических руководствах NICE по БП указывается инкрементальный коэффициент «затраты–полезность» ГСМ в сравнении с оптимальной медикаментозной терапией, равный £19 500 на каждый дополнительный год качественной жизни. Этот показатель был проанализирован с использованием 5-летней марковской модели с выделением стадий БП

по шкале Хен–Яра. ГСМ характеризовалась увеличением качественной жизни на 2,9 года, тогда как традиционная терапия – на 2,2 года. Эффективность оценивалась с использованием опросника качества жизни PDQoL. Общие затраты в течение 5 лет составили £42 144 для ГСМ в сравнении с £28 066 для оптимальной медикаментозной терапии, включая стоимость операции, медицинского ухода и медикаментов [Reese et al., 2012].

В Испании Valdeoriola et al. (2007) для сравнения ГСМ с оптимальной медикаментозной терапией провели анализ «затраты–эффективность» и «затраты–полезность». Исследовались пациенты в развернутых стадиях БП, у которых использование только медикаментозной терапии не приводило к адекватному контролю двигательной активности. Общие затраты при ГСМ составили €27 614 против €20 013 при оптимальной медикаментозной терапии. Инкрементальный коэффициент «затраты–эффективность» составил €240 на каждый дополнительный балл шкалы UPDRS и €34 389 на каждый дополнительный год качественной жизни.

В только что опубликованном исследовании показано, что фармакоэкономическая эффективность ГСМ по сравнению с оптимальной медикаментозной терапией, будучи отнюдь не очевидной к 1-му году наблюдения после операции, значительно повышается к 5-му году наблюдения [McIntosh et al., 2016]. Это свидетельствует, что планирование хирургического лечения в развернутых стадиях БП должно ориентироваться на долговременные факторы.

С целью фармакоэкономической оценки хронической инфузионной терапии ЛКИГ Kristiansen et al. (2009) применили модель «дерево решений», в рамках которой проводился анализ инкрементального коэффициента «затраты–полезность» ЛКИГ в сравнении с пероральным приёмом леводопы в течение двух лет. Затраты включали в себя расходы на приобретение лекарственного препарата, его назначение, установку системы введения препарата и мониторинг процесса лечения, а также лечение осложнений, связанных с применением ЛКИГ. Затраты оценивались с позиций шведской системы здравоохранения. Качество жизни, связанное с состоянием здоровья, оценивалось при помощи опросника 15D. Предполагаемые затраты на каждого пациента в течение двух лет использования ЛКИГ составляли 562 000 шведских крон, в то время как при традиционной терапии леводопой – 172 000 шведских крон (на момент проведения исследования: €1 = 9,12 шведских крон, \$1 = 7,47 шведских крон). Инкрементальный коэффициент «затраты–полезность» составил 0,66 миллиона евро на год сохранённой качественной жизни [Kristiansen et al., 2009]. На основании результатов данного моделирования авторы сделали вывод, что применение ЛКИГ на развернутых стадиях БП связано со значительным улучшением состояния пациентов, являясь при этом

экономически оправданным. Благоприятную фармакоэкономику хронической инфузии ЛКИГ подтвердило исследование в Великобритании, оценивавшее значения инкрементального коэффициента «затраты–эффективность» для ЛКИГ в сравнении со стандартной терапией поздних стадий БП: затраты на один дополнительный год качественной жизни составили £36 024 [Lowin et al., 2011].

По данным фармакоэкономического исследования Рудаковой и соавторов (2016), проведенного на основе марковского моделирования, дуоденальная инфузионная терапия развернутых стадий БП с помощью ЛКИГ увеличивает продолжительность жизни пациентов как без учета ее качества, так и особенности с учетом качества жизни больных. При этом снижаются затраты на социальную помощь пациентам, но возрастает нагрузка на бюджет в целом [Рудакова и др., 2016]. Авторы делают вывод, что небольшое количество нуждающихся в данной технологии пациентов (около 1% от всех больных с БП) позволяет рассматривать ИГЛК в качестве допустимого с экономической точки зрения вмешательства.

До настоящего времени не опубликовано работ, посвящённых анализу показателя «затраты–эффективность» при использовании апоморфина.

В сравнительном исследовании трех инвазивных технологий нейромодуляции, проведенном у пациентов с развернутыми стадиями БП в Испании, средняя кумулятивная пятилетняя стоимость на одного пациента составила 88 014 евро для ГСМ, 233 986 евро для дуоденальной инфузии ЛКИГ и 141 393 евро для апоморфиновой инфузии [Valdeoriola et al., 2013]. Немного отличающееся соотношение приводится в исследовании, в котором оценивались затраты при ожидаемой продолжительности жизни и годы добавленной качественной жизни (Quality-Adjusted-Life-Year, QALY). По данным системы здравоохранения в Германии, данные показатели составили: для ГСМ – 105 737 евро при 2,85 годах QALY и 6,61 годах ожидаемой жизни; для дуоденальной инфузии ЛКИГ – 175 004 евро при 3,18 годах QALY и 7,18 годах ожидаемой жизни; для подкожной инфузии апоморфина – 104 500 евро при 2,92 годах QALY и 6,49 годах ожидаемой жизни; для стандартной терапии БП без нейромодуляции – 90 011 евро при 2,73 годах QALY и 6 годах ожидаемой жизни [Walter, Odin, 2015]. Исходя из приведенных цифр, самым дорогостоящим методом нейромодуляции оказывается дуоденальная инфузия ЛКИГ, тогда как ГСМ и апоморфиновая инфузия по этому показателю сопоставимы, однако большая ожидаемая продолжительность жизни и большее число лет добавленной качественной жизни на фоне применения ЛКИГ нивелируют указанные различия.

Результаты сравнительных исследований показывают, что выбор того или иного инвазивного метода лечения развернутой стадии БП определяется большим числом клинических, демографических, социальных и фармакоэкономических факторов, которые

в каждом конкретном случае должны быть предметом тщательного, непредвзятого анализа. Такой анализ проводится лечащим врачом обязательно вместе с пациентом и его родственниками, с учетом всех возможностей ухода и помощи пациенту в его повседневной жизни.

### **Итоговые рекомендации**

Таким образом, на настоящий момент существуют действенные подходы к лечению развернутых стадий БП, позволяющие контролировать нижеследующие основные проблемы, свойственные данной категории пациентов:

- осложнения хронической противопаркинсонической терапии – моторные флуктуации и лекарственные дискинезии;
- резистентный тремор;
- ряд инвалидизирующих немоторных проявлений заболевания.

Применяемые на сегодняшний день у больных БП инвазивные, высокотехнологичные и достаточно дорогостоящие технологии нейромодуляции требуют особой взвешенности при решении вопроса о начале лечения. Важной при этом является правильная оценка стадийности и характера прогрессирования БП и, в частности, четкое определение «продвинутой» (т.е. наступления развернутой стадии) заболевания. Для создания соответствующих алгоритмов и клинических рекомендаций привлекаются ведущие мировые эксперты, вырабатывающие консолидированный подход к проблеме [Goetz et al., 2004; Kulisevsky et al., 2013; Volkmann et al., 2013; Odin et al., 2015].

Одним из наиболее серьезных исследований в данной области стал так называемый *Дельфийский консенсус по вопросам клинических характеристик развернутых стадий БП* (Дельфийская панель – широко используемая структурированная коммуникативная методология, позволяющая обеспечить конвергенцию мнений от панели экспертов) [Antonini et al., 2015a]. В рамках консенсуса специалистам-экспертам удалось прийти к единой позиции относительно того, какие моторные и немоторные симптомы являются наиболее релевантными в определении развернутой стадии БП.

Среди *моторных симптомов* наиболее значимыми индикаторами развернутой стадии БП были признаны:

1. Умеренный (и выше) уровень флуктуаций двигательных симптомов.
2. Длительность симптомов «выключения», как минимум, 2 часа на протяжении дня (в период бодрствования).
3. Длительность тяжелой (инвалидизирующей) дискинезии, как минимум, 1 час на протяжении дня.

Среди *немоторных симптомов* наиболее значимыми индикаторами развернутой стадии БП являются:

1. Наступление деменции, в т.ч. ее легкой стадии.
2. Появление нетранзиторных, отчетливых галлюцинаций.
3. Умеренный уровень психотической симптоматики.

Наиболее значимыми *функциональными индикаторами* развернутой стадии БП были признаны:

1. Повторные падения, несмотря на оптимальное лечение.
2. Необходимость оказания пациенту помощи в повседневной жизни хотя бы на протяжении некоторой части суток.
3. Неспособность пациента выполнять сложные задания.

В рамках Дельфийского консенсуса 2015 года [Antonini et al., 2015a] были также сформулированы клинические характеристики, определяющие показания к применению одного из инвазивных методов нейромодуляции.

*Наиболее значимые клинические индикаторы* необходимости применения инвазивной нейромодуляции:

- суммарная длительность симптомов «выключения», как минимум, 2 часа на протяжении дня;
- тяжелые, инвалидизирующие дискинезии.

*Другие возможные моторные, немоторные и функциональные индикаторы* необходимости применения инвазивной нейромодуляции:

- постуральная неустойчивость периода «выключения»;
- застывания периода «выключения»;
- расстройства ночного сна;
- ограничение активности в повседневной жизни.

Дельфийским консенсусом-2015 были определены следующие консолидированные позиции экспертов при решении вопросов применения инвазивных методов лечения развернутых стадий БП (выбор между ГСМ, дуоденальной помпой или апоморфиновой помпой):

- Пациенты с хорошим ответом на леводопу, пациенты в возрасте  $\leq 70$  лет и пациенты с сохранными когнитивными функциями являются *определенно подходящими* или *вероятно подходящими* кандидатами для всех трех методов лечения.

- Пациенты с тяжелыми дискинезиями являются *вероятно подходящими* кандидатами для ГСМ и дуоденальной инфузии ЛКИГ.

- Пациенты с леводопа-резистентным тремором являются *вероятно подходящими* кандидатами для ГСМ.

- При наличии широко спектра немоторных симптомов (таких как расстройства ночного сна, боль, нарушения импульсного контроля, депрессия, апатия, тревога) *возможно подходящей* опцией является дуоденальная инфузия ЛКИГ.

Дополнительные и/или уточняющие рекомендации сформулированы в специальной экспертной программе Navigate PD, ориентированной на неврологов и имеющей целью облегчение принятия решения о проведении того или иного инвазивного метода нейромодуляции при БП [Odin et al., 2015]:

- Направление пациента к специалисту по двигательным расстройствам для оценки целесообразности применения одного из рассмотренных специальных методов лечения оправданно, если пациент принимает леводопу >5 раз в день и имеет при этом выраженные эпизоды «выключения» продолжительностью >1–2 часов в день, несмотря на оптимизированную оральную, трансдермальную или иную терапию. Это правило остается в силе, даже если длительность заболевания составляет менее 4 лет.

- Прямыми показаниями к инвазивной нейромодуляции являются недостаточный контроль двигательных осложнений хронической лекарственной терапии (флуктуаций, дискинезий) или наличие леводопа-резистентного тремора (для ГСМ).

- Дополнительным показанием к инвазивной нейромодуляции является когнитивное снижение, связанное с немоторными флуктуациями.

- При наличии мягких и умеренных когнитивных нарушений методом выбора является дуоденальная инфузия ЛКИГ.

- В развернутых стадиях БП падения нередко бывают ассоциированы с когнитивным снижением, и эпизоды таких «высших» постуральных нарушений могут учащаться при проведении любого из вышеуказанных инвазивных методов нейромодуляции.

Таким образом, современные подходы к терапии БП имеют комплексный характер. Одним из наиболее впечатляющих «прорывов» в клинической неврологии последних лет стало внедрение в практику высокотехнологичных инвазивных методов нейромодуляции, улучшающих контроль моторных немоторных симптомов у пациентов с развернутыми стадиями БП. В результате интенсивных исследований последних лет оценены эффективность, потенциальные риски и ограничения этих технологий, разработаны относительно устоявшиеся показания и противопоказания к их назначению, для каждого метода составлены «клинические профили» потенциальных пациентов, которые могут получить максимальный эффект от предлагаемого лечения при минимизации риска развития основных побочных явлений и осложнений. Проведены также масштабные сравнительные фармакоэкономические исследования.

С учётом того, что прогрессирующее старение населения неизбежно сопровождается увеличением распространённости БП, повышение потребности в расходах на лечение БП с применением традиционной фармакотерапии является серьезным вызовом для национальных систем здравоохранения. В таких социально-экономических условиях использование представленных выше инновационных технологий лечения развернутых стадий БП, подтверждающих свою клиническую и экономическую эффективность по результатам контролируемых исследований, представляется особенно важным.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Гехт А.Б., Павлов Н.А., Попов Г.Р. Болезнь Паркинсона: фармакоэкономические аспекты. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей (под ред. С.Н. Иллариошкина, Н.Н. Яхно). М., 2008: 173-177.
2. Иллариошкин С.Н. Паркинсонизм с ранним началом. Нервные болезни. 2006; 3: 14-20.
3. Иллариошкин С.Н. Терапия паркинсонизма: возможности и перспективы. Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2009; 1: 35-40.
4. Иллариошкин С.Н. Этапы прогрессирования болезни Паркинсона. Что определяет выживаемость и прогноз? Вестн. Российской Военно-мед. акад. 2013; 4 (Прилож. 2): 11-13.
5. Иллариошкин С.Н., Власенко А.Г., Федотова Е.Ю. Современные возможности идентификации латентной стадии нейродегенеративного процесса. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2013; 2: 39-50.
6. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы. Руководство для врачей. М.: Атмосфера, 2011.
7. Иллариошкин С.Н., Федорова Н.В. Современная концепция постоянной дофаминергической стимуляции. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей (под ред. С.Н. Иллариошкина, Н.Н. Яхно). М., 2008: 154-159.
8. Кандель Э.И. Функциональная и стереотаксическая нейрохирургия. М.: Медицина, 1981.
9. Левин О.С. Клиническая эпидемиология болезни Паркинсона. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам II



- Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина). М., 2011: 5-9.
10. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М.: МЕДпресс-информ, 2014.
  11. Литвиненко И.В. Деменция и психотические нарушения при паркинсонизме: общность возникновения и новые перспективы в терапии. Успехи геронтологии. 2004; 13: 94-101.
  12. Литвиненко И.В. Болезнь Паркинсона. М.: Миклош. 2006.
  13. Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Двигательные флуктуации и дискинезии при болезни Паркинсона: новые возможности терапии. Неврол. журн. 2007; 2: 26-33.
  14. Пирадов М.А., Иллариошкин С.Н., Гуца А.О. и др. Современные технологии нейромодуляции. В кн.: Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии. Руководство для врачей, в 3-х т. Т. II. Высокотехнологичные методы лечения и реабилитации в неврологии. М.: АТМО, 2015: 46-98.
  15. Пирадов М.А., Иллариошкин С.Н., Гуца А.О. и др. Современные технологии нейромодуляции. В кн.: Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии. Руководство для врачей, в 3-х т. Т. II. Высокотехнологичные методы лечения и реабилитации в неврологии. М.: АТМО, 2015: 46-98.
  16. Рудакова А.В., Скоромец А.А., Тимофеева А.А. Фармакоэкономические аспекты применения интестинального геля, содержащего леводопу и карбидопу, при развернутых стадиях болезни Паркинсона. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2016; 1: 75-80.
  17. Селиверстов Ю.А., Иллариошкин С.Н. Распространенность и основные способы терапии поздних стадий болезни Паркинсона. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013; 11: 100-106.
  18. Титова Н.С. Современные возможности улучшения качества жизни пациентов на поздних стадиях болезни Паркинсона. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015; 3: 95-101.
  19. Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С. (ред.). Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. М.: МЕДпресс-информ, 2002.
  20. Aarsland D., Marsh L., Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. Mov. Disord. 2009; 24: 2175-2186.
  21. Alcalay R.N., Caccappolo E., Mejia-Santana H. et al. Cognitive performance of GBA mutation carriers with early-onset PD: the CORE-PD study. Neurology. 2012; 78: 1434-1440.

22. Andrews R.J. Neuroprotection Trek – The Next Generation Neuromodulation I. Techniques – Deep Brain Stimulation, Vagus Nerve Stimulation, and Transcranial Magnetic Stimulation. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2003; 993: 1-13.
23. Antonini A., Fung V.S.C., Boyd J.T. Effect of levodopa-carbidopa intestinal gel on dyskinesia in advanced Parkinson's disease patients. *Mov. Disord.* 2016; 31: 530-537.
24. Antonini A., Odin P., Kleinman L. et al. Implementing a Delphi panel to improve understanding of patient characteristics of advanced Parkinson's disease. Presented at the 19<sup>th</sup> International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, San Diego, June 14–18, 2015 (a).
25. Antonini A., Tolosa E. Apomorphine and levodopa infusion therapies for advanced Parkinson's disease: selection criteria and patient management. *Expert Rev. Neurother.* 2009; 9: 859-867.
26. Antonini A., Yegin A., Preda C. et al. Global long-term study on motor and non-motor symptoms and safety of levodopa-carbidopa intestinal gel in routine care of advanced Parkinson's disease patients; 12-month interim outcomes. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2015 (6); 21: 231-235.
27. Aquilonius S.-M., Mouradian M.M. Parkinson's disease: Role of continuous dopaminergic stimulation. Crowthorne: ESP Bioscience, 2012.
28. Auyeung M., Tsoi T.H., Mok V. et al. Ten year survival and outcomes in a prospective cohort of new onset Chinese Parkinson's disease patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2012; 83: 607-611.
29. Bajenaru O., Ene A., Popescu B.O. et al. The effect of levodopa-carbidopa intestinal gel infusion long-term therapy on motor complications in advanced Parkinson's disease: a multicenter Romanian experience. *J. Neural Transm.* 2016; 123: 407-414.
30. Beach T.G., Adler C.H., Sue L.I. et al. Multi-organ distribution of phosphorylated  $\alpha$ -synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol.* 2010; 119: 703-713.
31. Benabid AL, Pollak P., Louveau A. et al. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl. Neurophysiol.* 1987; 50: 344-346.
32. Boster A.L., Adair R.L., Gooch J.L. et al. Best practices for intrathecal baclofen therapy: dosing and long-term management. *Neuromodulation.* 2016; 19: 623-631.
33. Braak H., Del Tredici K., Rub U. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging* 2003; 24: 197-211.
34. Brotchie J.M., Lee J., Venderova K. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *J. Neural Transm.* 2005; 112: 359-391.

35. Chaudhuri K.R., Healy D.G., Schapira A.H. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 235-245.
36. Dallapiazza R., McKisic M.S., Shah B., Elias W.J. Neuromodulation for movement disorders. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2014; 25: 47-58.
37. Dams J., Balzer-Geldsetzer M., Siebert U. et al. Cost-effectiveness of neurostimulation in Parkinson's disease with early motor complications.
38. de Lau L.M.L., Breteler M.M.B. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 525-535.
39. Deer T.R., Mekhail N., Provenzano D. et al. The appropriate use of neurostimulation of the spinal cord and peripheral nervous system for the treatment of chronic pain and ischemic diseases: the Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee. *Neuromodulation.* 2014; 17: 515-550.
40. Dewey R.B., Hutton J.T., LeWitt P.A. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of subcutaneously injected apomorphine for parkinsonian off-state events. *Arch. Neurol.* 2001; 58: 1385-1392.
41. Dodel R.C., Singer M., Kohne-Volland R. et al. The economic impact of Parkinson's disease: an estimation based on a 3-month prospective analysis. *Pharmacoeconomics.* 1998; 14: 299-312.
42. Dorsey E.R., Constantinescu R., Thompson J.P. et al. Projected number of people with Parkinson's disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* 2007; 68: 384-386.
43. Dowding C.H., Shenton C.L., Salek S.S. A review of the health-related quality of life and economic impact of Parkinson's disease. *Drugs Aging* 2006; 23: 693-721.
44. Eggert K., Schrader C., Hahn M. et al. Continuous jejunal levodopa infusion in patients with advanced Parkinson disease: practical aspects and outcome of motor and non-motor complications. *Clin. Neuropharmacol.* 2008; 31: 151-166.
45. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2003; 2: 229-237.
46. Evans J.R., Mason S.L., Williams-Gray C.H. et al. The natural history of treated Parkinson's disease in an incident, community based cohort. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2011; 82: 1112-1118.
47. Factor S.A., Steenland N.K., Higgins D.S. et al. Postural instability/gait disturbance in Parkinson's disease has distinct subtypes: an exploratory analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2011; 82: 564-568.
48. Fahn S., Oakes D., Shoulson I. et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2498-2508.

49. Fahn S., Poewe W. Levodopa: 50 years of a revolutionary drug for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2015; 30: 1-3.
50. Fernandez H.H., Robieson W.Z., Chatamra K. et al. Effect of levodopa-carbidopa intestinal gel on resting tremors in patients with advanced Parkinson's disease. *Parkinson's Disease.* 2016; 2: 16015.
51. Fernandez H.H., Standaert D.G., Hauser R.A. et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: final 12-month, open-label results. *Mov. Disord.* 2015; 30: 500-509.
52. Ferreira J.J., Katzenschiager R., Bloem B.R. et al. Summary of the recommendations of the EFNA/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2013; 20: 5-15.
53. Fox S.H., Lang A.E. Treatment of motor complications in advanced Parkinson's disease. In: M. Hallet, W. Poewe (eds.). *Therapeutics of Parkinson's Disease.* Oxford: Willey, 2008: 71-90.
54. 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.
55. Gervais-Bernard H., Xie-Brustolin J., Mertens P. et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: five year follow-up. *J. Neurol.* 2009; 256: 225-233.
56. Gmitterová K., Minár M., Smutný M., Valkovič P. Continuous intrajejunal levodopa-carbidopa intestinal gel in the treatment of patients with advanced Parkinson's disease – effects on motor symptoms. *Act. Nerv. Super. Rediviva.* 2015; 57: 57-62.
57. Goetz C.G., Poewe W., Rascol O. et al. Movement Disorder Society Task Force Report on the Hoehn and Yahr Staging Scale: Status and Recommendations. *Mov. Disord.* 2004; 19: 1020-1028.
58. Grimaldi G., Manto M. Tremor. From pathogenesis to treatment. Morgan & Claypool, 2008.
59. Groenendaal H, Tarrants ML, Armand C. Treatment of advanced Parkinson's disease in the United States: a cost-utility model. *Clin. Drug Investig.* 2010; 30: 789-798.
60. Hauser R.A., McDermott M.P., Messing S. Factors associated with the development of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2006; 63: 1756-1760.
61. Hauser R.A., Panisset M., Abbruzzese G. et al. Double-blind trial of levodopa/carbidopa/entacapone versus levodopa/carbidopa in early Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2009; 24: 541-550.

62. Henry B., Duty S., Fox S.H. et al. Increased striatal pre-proenkephalin B expression is associated with dyskinesia in Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* 2003; 183: 458-468.
63. Hoehn M.M., Yahr M.D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-442.
64. Hoerger T.J., Bala M.V., Rowland C. et al. Cost effectiveness of pramipexole in Parkinson's disease in the US. *Pharmacoeconomics.* 1998; 14: 541-557.
65. Honig H., Antonini A., Martinez-Martin P. et al. Intrajejunal levodopa infusion in Parkinson's disease: a pilot multicenter study of effects on nonmotor symptoms and quality of life. *Mov. Disord.* 2009; 24: 1468-1474.
66. Hudry J., Rinne J.O., Keranen T. et al. Cost-utility model of rasagiline in the treatment of advanced Parkinson's disease in Finland. *Ann. Pharmacother.* 2006; 40: 651-657.
67. Hughes A.J., Daniel S.E., Blankson S. et al. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch. Neurol.* 1993; 50: 140-148.
68. Isacson D., Bingefors K., Kristiansen I.S., Nyholm D. Fluctuating functions related to quality of life in advanced Parkinson disease: effects of duodenal levodopa infusion. *Acta Neurol. Scand.* 2008; 118: 379-386.
69. Jenner P. Pathophysiology and biochemistry of dyskinesia: clues for the development of non-dopaminergic treatments. *J. Neurol.* 2000; 247 (Suppl.2): II43-II50.
70. Jenner P. The contribution of the MPTP-treated primate model to the development of new treatment strategies for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2003; 9: 131-137.
71. Jenner P., Morris H.R., Robbins T.W. et al. Parkinson's disease – the debate on the clinical phenomenology, aetiology, pathology and pathogenesis. *J. Park. Dis.* 2013; 3: 1-11.
72. Juncos J.L., Engber T.M., Raisman R. et al. Continuous and intermittent levodopa differentially affect basal ganglia function. *Ann. Neurol.* 1989; 25: 473-478.
73. Kalia L.V., Lang A.E. Parkinson's disease. *Lancet.* 2015; 386 (9996): 896-912.
74. Kasten M., Chade A., Tanner C.M. Epidemiology of Parkinson's disease. In: *Parkinson's disease and related disorders. Advances in neurology.* Vol. 83, Part I (ed. W.C.Koller, E.Melamed). Edinburgh: Elsevier, 2007: 129-151.
75. Katzenschlager R., Hughes A., Evans A. et al. Continuous subcutaneous apomorphine therapy improves dyskinesias in Parkinson's disease: a prospective study using single-dose challenges. *Mov. Disord.* 2005; 20: 151-157.
76. Krames E.S., Peckham P.H., Rezai A.R. (eds.) *Neuromodulation.* Vol. 1-2. Academic Press, 2009.
77. Kristiansen I.S., Bingefors K., Nyholm D., Isacson D. Short-term cost and health consequences of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease in Sweden: an exploratory study. *Appl. Health Econ. Health Policy.* 2009; 7: 167-180.

78. Kulisevsky J., Luquin M.R., Arbelo J.M. et al. Advanced Parkinson's disease: Clinical characteristics and treatment. *Neurologia*. 2013; 28: 558-583.
79. Le Pen C., Wait S., Moutard-Martin F. et al. Cost of illness and disease severity in a cohort of French patients with Parkinson's disease. *Pharmacoeconomics*. 1999; 16: 59-69.
80. Lefaucheur J.-P., André-Obadia N., Antal A. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin. Neurophysiol*. 2014; 125: 2150-2206.
81. LeWitt P.A., Ondo W.G., Van Lunen B., Bottini P.B. Open-label study assessment of safety and adverse effects of subcutaneous apomorphine injections in treating "off" episodes in advanced Parkinson disease. *Clin. Neuropharmacol*. 2009; 32: 89-93.
82. Lo R.Y., Tanner C.M., Albers K.B. et al. Clinical features in early Parkinson disease and survival. *Arch Neurol*. 2009; 66: 1353-1358.
83. Lowin J., Bergman A., Chaudhuri K.R. et al. A cost-effectiveness analysis of levodopa/carbidopa intestinal gel compared to standard care in late stage Parkinson's diseases in the UK. *J. Med. Econ*. 2011; 14: 584-593.
84. Lyons K.E., Pahwa R. (eds.) *Handbook of essential tremor and other tremor disorders*. Boca Raton: Taylor & Francis Group, 2005.
85. Marek K., Innis R., van Dyck C. et al. [123I] beta-CIT SPECT imaging assessment of the rate of Parkinson's disease progression. *Neurology*. 2001; 57: 2089-2094.
86. Marks W.J. (ed.) *Deep brain stimulation management*. Cambridge: Cambridge University Press, 2011.
87. Martinez-Martin P. Chronic subcutaneous infusion therapy with apomorphine in advanced Parkinson's disease compared to conventional therapy: a real life study of non-motor effect. *J. Parkinson's Dis* 2011; 1: 197-203.
88. McIntosh E., Gray A., Daniels J. et al. Cost-utility analysis of deep brain stimulation surgery plus best medical therapy versus best medical therapy in patients with Parkinson's: Economic evaluation alongside the PD SURG Trial. *Mov. Disord*. 2016; 31: 1173-1182.
89. Menon R, Stacy M. Apomorphine in the treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin. Pharmacother*. 2007; 8: 1941-1950.
90. Metman L.V., Slavin K.V. Advances in functional neurosurgery for Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 2015; 30: 1461-1470.
91. Morgante L., Morgante F., Moro E. et al. How many parkinsonian patients are suitable candidates for deep brain stimulation of subthalamic nucleus? Results of a questionnaire. *Parkinsonism Relat. Disord*. 2007; 13: 528-531.
92. Nanhoe-Mahabier W., de Laat K.F., Visser J.E. et al. Parkinson disease and comorbid cerebrovascular disease. *Nat. Rev. Neurol*. 2009; 5: 533-541.

93. Ngoga D., Mitchell R., Kausar J. et al. Deep brain stimulation improves survival in severe Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2014; 85: 17-22.
94. Nilsson D., Nyholm, D., Aquilonius S.M. Duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease – long-term experience. *Acta Neurol. Scand*. 2001; 104: 343-348.
95. Nissinen H., Kuoppamäki M., Leinonen M., Schapira A.H. Early versus delayed initiation of entacapone in levodopa-treated patients with Parkinson's disease: a long-term, retrospective analysis. *Eur. J. Neurol*. 2009; 16: 1305-1311.
96. Nutt J.G., Carter J.H, Woodward W.R. Long-duration response to levodopa. *Neurology*. 1995; 45: 1613-1616.
97. Nyholm D. Duodopa treatment for advanced Parkinson's disease: a review of efficacy and safety. *Parkinsonism Relat. Disord*. 2012; 18: 916-929.
98. Nyholm D., Askmark H., Gomes-Trolin C. et al. Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. *Clin. Neuropharmacol*. 2003; 26: 156-163.
99. Nyholm D., Lewander T., Johansson A. et al. Enteral levodopa/carbidopa infusion in advanced Parkinson disease: long-term exposure. *Clin. Neuropharmacol*. 2008; 31: 63-73.
100. 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.
101. Obeso J.A., Rodríguez-Oroz M.C., Benitez-Temino B. et al. Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008; 23 (Suppl. 3): S548-S559.
102. Obeso J.A., Rodriguez-Oroz M.C, Marin C. et al. The origin of motor fluctuations in Parkinson's disease: importance of dopaminergic innervation and basal ganglia circuits. *Neurology*. 2004; 62 (Suppl. 1): S17-S30.
103. Odin P., Ray Chaudhury K., Slevin J.T. et al. Collective physician perspectives on non-oral medications approaches for the management of clinically relevant unresolved issues in Parkinson's disease: Consensus from an international survey and discussion program. *Parkinsonism Relat. Disord*. 2015; 21: 1133-1144.
104. Olanow C.W. The scientific basis for the current treatment of Parkinson's disease. *Annu. Rev. Med*. 2004; 55: 41-60.
105. Olanow C.W., Kieburtz K., Odin P. et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol*. 2014; 13: 141-149.
106. Palhagen S.E., Sydow O., Johansson A. et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel (LCIG) treatment in routine care of patients with advanced Parkinson's disease: An open-label

prospective observational study of effectiveness and tolerability and healthcare costs. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2016 (Epub ahead of print).  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.06.002>

107. Papa S.M., Desimone R., Fiorani M., Olfield E.H. Internal globus pallidus discharge is nearly suppressed during levodopa-induced dyskinesias. *Ann. Neurol.* 1999; 46: 732-738.
108. Papathanou M., Rose S., McCreary A., Jenner P. Induction and expression of abnormal involuntary movements is related to the duration of dopaminergic stimulation in 6-OHDA-lesioned rats. *Eur. J. Neurosci.* 2011; 33: 2247-2254.
109. Parkinson Study Group. Levodopa and progression of Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2498-2508.
110. Peine A., Faulkner A., Jaeger B., Moors E. Science, technology and the 'grand challenge' of aging – understanding the socio-material constitution of later life. *Technol. Forecast. Social Change.* 2015; 93: 1-9.
111. Poewe W. The natural history of Parkinson's disease. *J. Neurol.* 2006; 253 (Suppl. 7): VII2-6.
112. Poewe W., Antonini A., Zijlmans J.C. et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: an old drug still going strong. *Clin. Interv. Aging.* 2010; 7: 229-238.
113. Poewe W., Kimber T., Bermans B. et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in routine care of advanced Parkinson's disease patients: Final long-term efficacy results on motor complications from the GLORIA registry. *Mov. Disord.* 2016; 31 (Suppl 2).
114. Quinn N.P. Classification of fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51: 25-29.
115. Rajput A.H., Voll A., Rajput M.L. et al. Course in Parkinson disease subtypes: A 39-year clinicopathologic study. *Neurology.* 2009; 73: 206-212.
116. Reese J.P., Dams J., Winter Y. et al. Pharmacoeconomic considerations of treating patients with advanced Parkinson's disease. *Expert Opin. Pharmacother.* 2012; 13: 939-958.
117. Schapira A. Present and future drug treatment for Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2005; 76: 1472-1478.
118. Schrag A., Quinn N. Dyskinesia and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain.* 2000; 123: 2297-2305.
119. Schüpbach W.M., Rau J., Houeto J.L. et al. Myths and facts about the EARLYSTIM study. *Mov. Disord.* 2014; 29: 1742-1750.
120. Schüpbach W.M., Rau J., Knudsen K. et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 610-622.
121. Selikhova M., Kempster P.A., Revesz T. et al. Neuropathological findings in benign tremulous parkinsonism. *Mov. Disord.* 2013; 28: 145-152.



122. Shimbo T, Hira K, Takemura M, Fukui T. Cost-effectiveness analysis of dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease in Japan. *Pharmacoeconomics*. 2001; 19: 875-886.
123. Shoulson I. DATATOP: a decade of neuroprotective inquiry. *Ann. Neurol.* 1998; 44 (Suppl. 1): S160-166.
124. Skeie G.O., Muller B., Haugarvoll K. et al. Differential effect of environmental risk factors on postural instability gait difficulties and tremor dominant Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2010; 25: 1847-1852.
125. Slevin J.T., Fernandez H.H., Zadikoff C. et al. Long-term safety and maintenance of efficacy of levodopa-carbidopa intestinal gel: an open-label extension of the double-blind pivotal study in advanced Parkinson's disease patients. *J. Parkinsons Dis.* 2015; 5: 165-174.
126. Spottke A.E., Reuter M., Machat O. et al. Cost of illness and its predictors for Parkinson's disease in Germany. *Pharmacoeconomics*. 2005; 23: 817-836.
127. Stacy M. Improving the detection of wearing-off. In: *New horizons in levodopa therapy*. Glasgow, 2006: 19-21.
128. Stacy M., Bowron A., Guttman M. et al. Identification of motor and nonmotor wearing-off in Parkinson's disease: comparison of a patient questionnaire versus a clinician assessment. *Mov. Disord.* 2005; 20: 726-733.
129. Stocchi F., Olanow C.W. Continuous dopaminergic stimulation in early and advanced Parkinson's disease. *Neurology*. 2004; 62: 23-27.
130. Stocchi F., Tagliati M., Olanow C.W. Treatment of levodopa-induced motor complications. *Mov. Disord.* 2008; 23 (Suppl. 3): S599-612.
131. Strauss I., Kalia S.K., Lozano A.M. Where are we with surgical therapies for Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat. Disord.* 2014; 20 (Suppl. 1): S187-S191.
132. Syed N., Murphy J., Zimmerman T.Jr. et al. Ten years' experience with enteral levodopa infusions for motor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 1998; 13: 336-338.
133. Tel B.C., Zeng B.Y., Cannizzaro C. et al. Alterations in striatal neuropeptide mRNA produced by repeated administration of L-DOPA, ropinirole or bromocriptine correlate with dyskinesia induction in MPTP-treated common marmosets. *Neuroscience*. 2002; 115: 1047-1058.
134. Trenkwalder C., Chudhury K.R., Garcia Ruiz P.J. et al. Expert Consensus Group report on the use of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease e Clinical practice recommendations. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2015; 21: 1023-1030.

135. Valldeoriola F., Morsi O., Tolosa E. et al. Prospective comparative study on cost-effectiveness of subthalamic stimulation and best medical treatment in advanced Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2007; 22: 2183-2191.
136. Valldeoriola F., Puig-Junoy J., Puig-Peiro R. et al. Cost analysis of the treatment for patients with advanced Parkinson's disease: SCOPE study. *J. Med. Econ.* 2013; 16: 191-201.
137. Volkmann J., Albanese A., Antonini A. et al. Selecting deep brain stimulation or infusion therapies in advanced Parkinson's disease: an evidence-based review. *J. Neurol.* 2013; 260: 2701-2714.
138. von Campenhausen S., Winter Y., Rodrigues Silva A. et al. Costs of illness and care in Parkinson's disease: an evaluation in six countries. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2011; 21: 180-191.
139. Voon V., Krack P., Lang A.E. et al. A multicenter study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain.* 2008; 131: 2720-2728.
140. Vossius C., Gjerstad M., Baas H., Larsen J.P. Drug costs for patients with Parkinson's disease in two different European countries. *Acta Neurol. Scand.* 2006; 113: 228-232.
141. Walter E., Odin P. Cost-effectiveness of continuous subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease in the UK and Germany. *J. Med. Econ.* 2015; 18: 155-165.
142. Wirdefeldt K., Adami H.O., Cole P. et al. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease. *Eur. J. Epidemiol.* 2011; 26: S1-S58.
143. World Population Prospects. New York: United Nations, 2001.
144. Wright B.A., Waters C.H. Continuous dopaminergic delivery to minimize motor complications in Parkinson's disease. *Expert Rev. Neurother.* 2013; 13: 719-729.
145. Xie C.L., Wang W.W., Zhang S.F. et al. Continuous dopaminergic stimulation (CDS)-based treatment in Parkinson's disease patients with motor complications: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2014; 4: 60.
146. Zappia M., Annesi G., Nicoletti G. et al. Sex differences in clinical and genetic determinants of levodopa peak-dose dyskinesias in Parkinson disease: an exploratory study. *Arch. Neurol.* 2005; 62: 601-605.
147. Zgaljardic D.J., Foldi N.S., Borod J.C. Cognitive and behavioral dysfunction in Parkinson's disease: neurochemical and clinicopathological contributions. *J. Neural. Transm.* 2004; 111: 1287-1301.
148. Zulli C., Sica M., De Micco R. et al. Continuous intra jejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel by jejunal extension tube placement through percutaneous

endoscopic gastrostomy for patients with advanced Parkinson's disease: a preliminary study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016; 20: 2413-2417.