



РМАПО
Кафедра
неврологии,
Центр
экстрапирамидных
заболеваний

Острые декомпенсации при болезни Паркинсона

Д.м.н., проф. О.С. Левин

Болезнь Паркинсона (БП) – медленно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся постепенным нарастанием двигательных, психических и вегетативных расстройств [1, 11]. Применение современных противопаркинсонических средств позволяет на более или менее длительный срок замедлить нарастание основных моторных проявлений заболевания, способствуя длительной стабилизации состояния пациентов и поддержанию их мобильности [6, 11]. Тем не менее, в ряде случаев плавное течение заболевания, особенно на его поздней стадии, может неожиданно нарушаться, сопровождаясь резким ухудшением состояния, продолжающимся от нескольких дней до нескольких недель.

Определение острой декомпенсации

Для определения этого состояния, которое может в значительной степени варьировать как по длительности, так и по степени выраженности, предлагались различные термины: паркинсонический криз, острая акинезия, акинетико-гиперпирексический синдром, злокачественный синдром и т.д. [10, 26, 32, 47]. В отечественных публикациях особенно часто упоминается термин «акинетический криз», пришедший в основном из немецкоязычной литературы [9, 12, 16]. Вместе с тем, понятие

акинетического криза отсутствует в целом ряде фундаментальных монографий, посвященных БП, которые изданы в последнее время [18, 20]. Представляется, что термин «криз» подходит для определения наиболее выраженных и внезапно развивающихся случаев ухудшения, которые встречаются не столь часто.

По данным М. Onofrij и А. Thomas, эпизоды акинетического криза ежегодно возникают у 0,3% больных БП [36]. Основываясь на данных о распространенности БП, которые получены в недавнем популяционном исследовании,

проведенном в Московской области (139 случаев на 100 000 населения), можно заключить, что в России ежегодно должны отмечаться не менее 600 случаев акинетического криза [2]. Между тем, в повседневной клинической практике нередко приходится сталкиваться с менее драматическими случаями, в которых, несомненно, присутствует момент внезапного, хотя и не столь тяжелого ухудшения. На наш взгляд, существует несомненное родство в причинах, механизмах возникновения, подходах к лечению случаев с различной степенью тяжести. В связи с этим представляется более корректным определять подобные случаи как «острая декомпенсация» БП [10]. Под острой декомпенсацией БП следует понимать внезапное или быстрое нарастание симптомов паркинсонизма и других клинических проявлений заболевания, сопровождающееся существенным ограничением функциональных возможностей пациента и сохраняющееся более 24 часов, несмотря на продолжение или возобновление привычной для пациента противопаркинсонической терапии. Последнее дополнение необходимо для того, чтобы отделить случаи декомпенсации от краткосрочного



ухудшения состояния пациента с БП при пропуске очередной дозы противопаркинсонических средств, которое, как правило, быстро, в течение нескольких десятков минут или часов, корригируется приемом очередной дозы препарата леводопы или иного противопаркинсонического средства [7, 40]. Острая декомпенсация – потенциально обратимое состояние. К сожалению, многие случаи острой декомпенсации не распознаются врачами общей практики, что лишает таких пациентов адекватной помощи, а иногда ставит их на грань жизни и смерти [47].

Причины и патогенез острой декомпенсации БП

Развитие декомпенсации при БП может быть связано с 4 основными группами причин: 1) изменением схемы и неадекватностью противопаркинсонической терапии, 2) приемом средств, блокирующих дофаминовые рецепторы, 3) возникновением интеркуррентных заболеваний, 4) особенностями течения самого заболевания.

Особенно часто декомпенсация при БП связана с изменениями в лечении [22, 23, 44]. Впервые эпизод тяжелой декомпенсации БП под названием «злокачественный синдром» был описан М. Тогу и соавт. в 1981 г. именно в связи с отменой противопаркинсонических средств [49]. Способность современных противопаркинсонических средств замедлять прогрессирование заболевания остается недоказанной, в связи с чем их относят к препаратам симптоматического действия. С определенной точки зрения можно говорить о возможности с помощью противопаркинсонических средств «компенсировать» некоторые последствия, вызванные дефицитом дофамина в мозге [11, 21]. Неудивительно, что внезапная отмена дофаминергических препаратов, в первую очередь наиболее эффективных из них – леводопы, неожиданно «возвращает» пациента в то состояние, которое было у него *постепенно* развилось в от-

сутствие эффективного лечения. Более того, нельзя исключить возможность рикошетного ухудшения – ниже того уровня, который бы потенциально мог быть, если бы пациент не принимал препарат вообще. Подобное рикошетное ухудшение описано при внезапной отмене антихолинергических средств и моторных флуктуациях, связанных с приемом препаратов леводопы [40].

Отмена противопаркинсонических средств, запускающая механизм развития острой декомпенсации, нередко бывает результатом недальновидных действий врача, посчитавшего, что они неэффективны либо что прекращение их приема необходимо для коррекции побочных действий. Например, леводопу часто ошибочно отменяют при развитии язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, психотических осложнений, а также у больных с глаукомой. Некоторые пациенты самостоятельно прекращают прием противопаркинсонических средств, ошибочно полагая, что те наносят им вред. Нередко случались ситуации, когда пациент не мог принимать препарат в связи с длительной многочасовой операцией [45].

В прошлом были часты случаи, когда длительная декомпенсация возникала в результате проведения «лекарственных каникул» – метода, от которого в настоящее время отказались как в связи с его опасностью, так и в силу краткосрочности его эффекта. Развитие острой декомпенсации может быть связано не только с отменой, но и со снижением дозы препаратов леводопы, а также отменой других дофаминергических средств: амантадина, агонистов дофаминовых рецепторов или ингибитора КОМТ [27, 47]. Более того, описаны случаи развития острой декомпенсации в связи с неправильно проведенным переключением с одного противопаркинсонического препарата на другой, не учитывающим примерную эквивалентность их доз (табл. 1) [19].

Нередкой причиной острой декомпенсации бывает также прием блокаторов дофаминовых рецепторов, не только нейролептиков, но и, например, метоклопрамида, применяемых для коррекции соответственно психических и гастроэнтерологических расстройств. У больных БП возможно развитие декомпенсации даже при применении атипичного нейролептика [19].

Третья группа причин, вызывающих декомпенсацию, – интеркуррентные состояния – может быть разделена на две подгруппы. В первую следует включить заболевания желудочно-кишечного тракта, нарушающие всасывание леводопы (кишечные инфекции, гастроэнтериты, опухоли, кишечная непроходимость и т.д.). Нарушение всасывания, происходящее в проксимальном отделе тонкого кишечника, ограничивает поступление действующего вещества в системный кровоток и ослабляет ее лечебное действие. Таким образом, все последующие эффекты аналогичны эффектам прекращения приема или снижения дозы леводопы. Ана-

Таблица 1. Примерная эквивалентность доз противопаркинсонических средств [49]

Препараты	Доза (мг), эквивалентная 100 мг леводопы
Препараты леводопы	
Леводопа/ингибитор ДДК (стандартный препарат)	100
Леводопа/бензеразид с замедленным высвобождением (Мадопар ГСС)	133
Ингибиторы КОМТ	
Энтакапон	Доза леводопы
Толкапон	
Агонисты дофаминовых рецепторов	
Прамипексол	1
Ропинирол	5
Пирибедил	100
Ротиготин	3,3
Бромокриптин	10
Каберголин	1,5
Ингибиторы MAO типа B	
Разагилин	1
Селегилин	10
Другие	
Амантадин	100



логичный механизм может иметь место и при энтеральном питании. Ко второй подгруппе относятся состояния, напрямую не влияющие на всасывание и фармакокинетику препаратов. К ним относятся, например, интеркуррентные инфекции (пневмония), оперативные вмешательства, травмы, метаболические нарушения, перегревание или недостаточный прием жидкости с развитием дегидратации, стресс [14, 15, 32]. У женщин декомпенсация может развиваться циклически – в период предменструального состояния (считается, что повышенное содержание прогестерона в мозге в этот период может подавлять дофаминергическую передачу) [33, 41]. Наконец, иногда декомпенсация развивается в не связи с той или иной причиной или провоцирующим фактором, а скорее в силу естественного течения заболевания («спонтанные» декомпенсации) либо вследствие комбинации причин.

Клинический опыт показывает, что далеко не все пациенты с БП склонны к развитию эпизодов декомпенсации. В некоторых случаях резкое снижение дозы и даже отмена леводопы проходят вполне безболезненно. В связи с этим можно говорить о предрасположенности к развитию декомпенсации.

Таким образом, в одних случаях (при изменении схемы лечения, приеме блокаторов дофаминовых рецепторов, нарушении всасывания леводопы) развитие декомпенсации можно связать с ослаблением активности дофаминергической системы. Но в целом ряде других случаев прямая связь с изменением биодоступности лекарственных средств и ослаблением активности дофаминергической системы не прослеживается [36]. Возможно, декомпенсация в подобных случаях связана с транзитной

резистентностью к дофаминергическим средствам. Хотя чаще всего декомпенсация возникает у пациентов, принимающих препараты леводопы, она также может возникнуть и у пациентов, никогда их не принимавших [19].

Клинический опыт показывает, что далеко не все пациенты с БП склонны к развитию эпизодов декомпенсации. В некоторых случаях резкое снижение дозы и даже отмена леводопы проходят вполне безболезненно. В связи с этим можно говорить о *предрасположенности к развитию декомпенсации*. К факторам риска декомпенсации относятся более тяжелое течение заболевания, высокая суточная доза леводопы, ускоренный темп прогрессирования БП [10, 32]. М. Ueda и соавт., сравнивая группы пациентов, у которых развился и не развился «злокачественный синдром», отметили у первых более низкое содержание в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) одного из основных метаболитов дофамина – гомованильной кислоты (ГВК) в отсутствие существенных различий между группами в возрасте, длительности заболевания и фармакокинетике леводопы [50]. Снижение уровня ГВК в ЦСЖ на каждые 10 нг/мл повышало относительный риск тяжелой декомпенсации («злокачественного синдрома») в 3 раза. Как у больных, имевших ранее эпизоды декомпенсий, так и у больных, не имевших декомпенсации, уровень ГВК снижался в период отмены леводопы, но повышался при возобновлении ее приема. Тем не менее, у пациентов, переносивших эпизоды декомпенсации, даже на фоне приема леводопы уровень ГВК едва достигал уровня, характерного для пациентов, не переносивших декомпенсацию, в тот момент, когда они не принимали леводопу [51].

Пониженное содержание ГВК может отражать низкое содержание дофамина в пресинаптических окончаниях или снижение их численности, а также недостаточность или истощение механизмов компенсации дефицита дофами-

на, связанных с повышением его кругооборота. Таким образом, для пациентов, предрасположенных к развитию декомпенсации, может быть характерна более быстрая гибель нигростриарных нейронов с изменением кругооборота дофамина и/или метаболизма леводопы. Кроме того, М. Ueda и соавт. отметили у пациентов, склонных к эпизодам декомпенсации, повышение уровня в ЦСЖ метаболитов норадреналина, свидетельствующее о повышении активности центральных норадренергических систем, что контрастирует со снижением активности дофаминергических систем [50, 51].

К факторам риска декомпенсации можно также отнести моторные флуктуации и дискинезии, когнитивные и психотические нарушения, в том числе связанные с побочным действием лекарственных препаратов. По нашему опыту, декомпенсации чаще всего развиваются у больных БП, страдающих деменцией. Развитие деменции при БП сопряжено со снижением эффективности дофаминергической терапии, что может объясняться как увеличением клинической значимости недофаминергических симптомов, так и дегенеративным процессом в стриатуме. В связи с этим нужно отметить склонность к развитию декомпенсации у больных с деменцией с тельцами Леви (ДТЛ), которая клинически идентична декомпенсации БП. Как и при БП, резкое ухудшение состояния пациентов с ДТЛ бывает связано с изменением схемы противопаркинсонической терапии, повышенной чувствительностью к нейролептикам или течением заболевания (в рамках долгосрочных флуктуаций). Помимо БП и деменции с тельцами Леви, эпизоды декомпенсации, связанные с отменой противопаркинсонических средств, возможны и при мультисистемной атрофии (МСА) [28]. Неоднократно наблюдались случаи тяжелой декомпенсации у больных БП с деменцией, ДТЛ, МСА при попытке отмены кажущихся неэффективными препаратов леводопы [4, 6].



Декомпенсация болезни Паркинсона и злокачественный нейролептический синдром

Клинические проявления декомпенсации БП и злокачественно-нейролептического синдрома (ЗНС), возникающего как идиосинкразическое осложнение нейролептической терапии, весьма близка. В обоих случаях отмечаются ригидность, гипертермия, вегетативная нестабильность, психические расстройства. В тяжелых случаях ЗНС, как и при декомпенсации БП, могут развиваться рабдомиолиз, ДВС-синдром, острая почечная недостаточность. Аналогичны и лабораторные изменения (лейкоцитоз, повышение уровня КФК). Летальность при ЗНС продолжает оставаться высокой и превышает 10% [29].

ЗНС возникает у 0,1–1% больных, принимающих нейролептики, обычно в первые дни после начала приема препарата либо резкого увеличения его дозы [3]. ЗНС может проявиться в любом возрасте, но чаще наблюдается у молодых мужчин. Как и при декомпенсации БП, факторами риска при ЗНС являются интеркуррентная инфекция, физическое истощение, нарушения водно-электролитного баланса (в первую очередь дегидратация). Кроме того, показано, что вероятность развития ЗНС выше при органических заболеваниях ЦНС, особенно поражающих лобные доли. Близость клинической картины и факторов риска может отражать совпадение по крайней мере некоторых механизмов их развития, основным среди которых может быть резкое ослабление активности дофаминергических систем [25, 32].

Роль транзиторной резистентности к дофаминергическим средствам в развитии острой декомпенсации БП

Острая декомпенсация при БП, по-видимому, не просто результат прекращения действия противопаркинсонических средств, ко-

торое бы легко устранялось возобновлением дофаминергической терапии. Во-первых, возвращение к прежней дозе дофаминергических средств после развития декомпенсации не приносит быстрого эффекта. Во-вторых, в тех случаях, когда декомпенсация возникла без прерывания дофаминергической терапии, увеличение дозы леводопы нередко оказывалось безуспешным, по крайней мере, в первые дни после изменения схемы лечения. Тем не менее, со временем, по мере разрешения декомпенсации реакция на дофаминергические средства может восстанавливаться. Таким образом, указанный феномен, свойственный декомпенсации, может быть обозначен как *транзиторная резистентность к дофаминергическим средствам*.

М. Ueda и соавт. показали, что к развитию декомпенсации предрасполагает низкий уровень ГVK в ЦСЖ. Снижение уровня метаболита дофамина может отражать нарушение функционирования пресинаптических структур, от которых зависит трансформация леводопы в дофамин, накопление последнего в синаптических пузырьках и выделение его в синаптическую щель. Важную роль в снижении эффективности леводопы, по крайней мере, у части больных может играть нарушение ее фармакокинетики, связанное с замедлением моторики желудочно-кишечного тракта, которое закономерно развивается на фоне гиподопаминергического состояния [50]. Не менее важную роль, по-видимому, играют постсинаптические механизмы. Об этом свидетельствуют данные М. Onofrj и А. Thomas, которые отметили низкую эффективность апоморфина в первые дни лечения остро развившегося акинетического синдрома [36]. Действие апоморфина, являющегося агонистом D1-и D2-дофаминовых рецепторов и непосредственно воздействующего на постсинаптическую мембрану, не зависит от состояния пресинаптических окончаний. Тем не менее, ни у одного из 18 паци-

В ряде исследований показано, что даже если леводопа оказывает положительный эффект, начиная с первой назначенной дозы, полный эффект дозы развивается в течение нескольких недель. За этот период, по-видимому, устанавливается новое равновесие в дофаминергической системе, что предопределяется особенностями кругооборота синаптических везикул или изменениями в постсинаптической мембране.

ентов, которым подкожно вводился апоморфин, не отмечено существенного улучшения двигательных функций в первые дни лечения. В результате 4 из 18 больных умерли от кардиоваскулярных осложнений, не дождавшись улучшения двигательных функций, а у остальных пациентов симптоматическое улучшение было отмечено лишь через 4–21 день после начала лечения. В связи с этим М. Onofrj и А. Thomas предложили считать критериями «острой акинезии», по сути являющейся одной из форм острой декомпенсации: 1) внезапное увеличение оценки по моторной части шкалы UPDRS не менее чем на 20 баллов, 2) сохранение резистентности к привычным дозам дофаминергических средств или увеличению их дозы в течение не менее 3 дней. Тем не менее, подобные критерии представляются излишне жесткими и ориентирующими на позднее выявление данного синдрома.

Постсинаптические механизмы резистентности к дофаминергическим средствам могут быть связаны с продукцией оксида азота, активацией макрофагов, усилением глутаматергической передачи, интернализацией D1-и D2-рецепторов с их задержкой внутри клетки [36, 38]. Цикл «димеризация-интернализация» рецепторов продолжается от 2 до 72 ч. и таким образом может частично объяснять отставлен-

психиатрия



ный эффект дофаминергических средств [36]. Транзиторную резистентность к дофаминергическим средствам, по-видимому, можно сопоставить с долгосрочными моторными флуктуациями и феноменом долгосрочного эффекта леводопы. В ряде исследований показано, что даже если леводопа оказывает положительный эффект, начиная с первой назначенной дозы, полный эффект дозы развивается в течение нескольких недель [35]. За этот период, по-видимому, устанавливается новое равновесие в дофаминергической системе, что предопределяется особенностями кругооборота синаптических везикул или изменениями в постсинаптической мембране. С другой стороны, долгосрочный эффект может проявиться и после прекращения приема леводопы: хотя ухудшение в этом случае очевидно уже в первые сутки, полностью ее эффект не исчезает даже спустя 2 недели после прекращения приема [40]. По мере прогрессирования заболевания долгосрочный эффект истощается, что, по-видимому, отражает прогрессирующую убыль nigrostriарных окончаний [24]. Тем не менее, помимо пресинаптических механизмов, в развитии этого феномена важная роль принадлежит и постсинаптическим механизмам [13].

Хотя механизм транзиторной резистентности к дофаминергическим средствам при декомпенсации остается неясным, в любом случае наличие данного феномена позволяет сделать два практически важных вывода: 1) дофаминергическую терапию при декомпенсации БП следует продолжать, даже если она вначале кажется неэффективной, 2) в дополнении к ней надо искать альтернативные средства, способные ускорять выведение пациентов из состояния декомпенсации.

Клинические проявления острой декомпенсации БП

Симптомы острой декомпенсации развиваются с разной скоростью, постепенно прогрессируя

на протяжении нескольких дней или нескольких недель, но иногда нарастая стремительно – в течение нескольких часов. После отмены дофаминергических средств симптомы декомпенсации могут развиваться в течение нескольких суток. Клинические проявления декомпенсации многообразны и включают двигательные, психические и вегетативные расстройства.

Прежде всего, характерно нарастание признаков паркинсонизма – гипокинезии, ригидности, постуральной неустойчивости, что объясняется ослаблением активности nigrostriарной системы. В результате резко ограничивается или утрачивается способность удерживать равновесие и передвигаться, и больной может оказаться прикованным к постели. Соответственно, отмечается резкий переход от II–III стадий к IV–V стадиям по Хен и Яру.

Повышение мышечного тонуса носит диффузный характер и затрагивает как аксиальную мускулатуру, так и мышцы конечностей. Последние могут занимать фиксированную позу, часто в положении сгибания. Возможно, что резкое нарастание мышечного тонуса является таким «рикошетным» феноменом и связано не только с nigrostriарной недостаточностью, но также с усиленным высвобождением кальция из саркоплазматического ретикулума [32]. В последнем случае возникает опасность рабдомиолиза и острой почечной недостаточности. Нарастают нарушения речи, в результате последняя становится нечленораздельной, а в наиболее тяжелых случаях развивается анартрия или мутизм. Параллельно нарушается глотание, в результате чего утрачивается способность пить или принимать пищу, что вызывает истощение и усугубляет нарушения водно-электролитного баланса. В отдельных случаях отмечаются эпилептические припадки.

Нередким симптомом тяжелой декомпенсации является гипертермия (до 40° С), которая может

быть одним из ранних признаков декомпенсации. Гипертермия объясняется вторичной дисфункцией терморегуляторных зон гипоталамуса, вызванной ослаблением дофаминергических влияний [32, 39]. Некоторый вклад в развитие гипертермии могут вносить и периферические механизмы, в частности рабдомиолиз, с выделением тканевых пирогенных веществ, а также разобщение процессов окислительного фосфорилирования в мышцах [32]. Повышение температуры тела на более поздней стадии декомпенсации БП бывает связано и с присоединением инфекционных осложнений.

Практически облигатным проявлением декомпенсации является вегетативная нестабильность (дисавтономия), которая может выражаться в развитии ортостатической гипотензии и выраженных колебаний артериального давления, тахикардии, усилении или снижении потоотделения, задержке мочеиспускания, замедлении моторики желудочно-кишечного тракта вплоть до динамической кишечной непроходимости. Развитие вегетативных нарушений может частично объясняться ослаблением активности диэнцефально-спинальной дофаминергической системы, что ведет к растормаживанию сегментарных нейронов симпатической нервной системы и появлению тахикардии и тахипноэ. Более того, именно выброс катехоламинов может индуцировать высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулума, что приводит к гиперметаболизму в мышцах с угрозой их распада. При этом нарушается также теплоотдача (за счет вазоконстрикции). Усиленное потоотделение в этой ситуации не обеспечивает достаточной теплоотдачи, но приводит к дегидратации. Кроме того, на фоне развития декомпенсации возможно усиление моторных флуктуаций и дискинезий, дрожательного гиперкинеза, появление миоклоний. Часто нарастают или присоединяются психические

Реклама

Сохрани точность движений



леводопа + бенсеразид = 4:1
Мадопар®

Золотой стандарт
лечения болезни
Паркинсона



ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
107031 Москва, Трубная площадь, дом 2
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru



Таблица 2. Характеристика клинических форм декомпенсации

Форма декомпенсации	Характеристика
Акинетическая форма (акинетический криз)	Резкое нарастание гипокинезии и ригидности с развитием обездвиженности, анартрии и нарушения глотания
Акинетико-гипертермическая форма (злокачественный синдром)	Кроме проявлений акинетической формы, характеризуется гипертермией (гиперпирексией)
Дискинетическая форма	Тяжелая дискинезия, часто сопровождающаяся моторными флуктуациями и иногда гипертермией
Психотическая форма	Преобладание спутанности сознания и психотических расстройств
Смешанная форма	Комбинация различных симптомов

Неврология

расстройства (спутанность сознания, оглушение, возбуждение, галлюциноз, параноидный бред, кататоноподобные симптомы), что объясняется ослаблением активности мезокортикальной и мезолимбической дофаминергических систем.

При лабораторном исследовании обычно выявляются повышение уровня КФК в крови и лейкоцитоз, однако СОЭ, как правило, остается в пределах нормы. Повышение уровня КФК чаще всего бывает весьма умеренным, но в отдельных случаях уровень КФК может достигать 5–10 тыс. ЕД/л. По-видимому, оно связано с повышением проницаемости мышечной мембраны или развитием рабдомиолиза, который потенциально способен приводить к острой почечной недостаточности [32]. В период декомпенсации резко возрастает риск соматических осложнений, прежде всего кардиоваскулярной патологии (инфаркт миокарда, тахиаритмия), легочной и мочевого инфекции. Кардиальная патология может быть связана с повышением содержания в крови катехоламинов, которое коррелирует с активностью в крови КФК, изменениями ЭКГ (удлинение интервала QT, повышением сегмента ST, инверсией T-волны) и неблагоприятным исходом [43]. Возможно развитие тромбоза глубоких вен голени с угрозой тромбоэмболии легочной артерии и пролежней. Возможно развитие коматозного состояния, что обычно наблюдается на фоне тяжелой пневмонии, почечной недостаточности или

синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома). Последний обычно развивается на фоне рабдомиолиза и связан с поступлением в кровь тканевых факторов свертывания крови [32].

Указанные симптомы могут быть представлены в разной степени и в различных сочетаниях. Возможно, это отражает гетерогенность декомпенсации БП, которая может иметь разные причины и патогенетические механизмы. В зависимости от преобладания тех или иных проявлений можно выделить следующие основные клинические формы декомпенсации (табл. 2).

Кроме того, по тяжести состояния можно выделить: 1) умеренные декомпенсации, не сопровождающиеся полной обездвиженностью пациентов; 2) выраженные (тяжелые) декомпенсации, при которых больной оказывается прикованным к постели.

Исход острой декомпенсации БП

Декомпенсация может привести к летальному исходу, который наблюдается в 4–10% случаев и чаще всего связан с тяжелыми вегетативными нарушениями и соматическими осложнениями (кардиальной патологией, аспирационной пневмонией, тромбозом легочной артерии, кишечной непроходимостью, почечной недостаточностью, сепсисом, ДВС-синдромом). Тем не менее, при адекватном лечении в 2/3 случаев возможно полное восстановление функций.

У остальных больных полного возвращения к исходному уровню двигательных и особенно психических функций не происходит. Таким образом, эпизод декомпенсации даже при правильном лечении может привести к скачкообразному ухудшению состояния больного.

Лечение острой декомпенсации БП

Ключевое значение имеет раннее распознавание острой декомпенсации БП при нарастании двигательных, вегетативных, психических расстройств и/или появлении гипертермии. Острая декомпенсация, особенно тяжелая – неотложное неврологическое состояние, требующее экстренной госпитализации пациента, по возможности в отделение интенсивной терапии [8]. Основная задача госпитализации – установление возможной причины декомпенсации, в том числе интеркуррентных заболеваний, а также осуществление мер, направленных на их коррекцию и поддержание жизненно важных функций. Независимо от причины декомпенсации, первоочередное значение имеют поддержание дыхания и гемодинамики. При выраженной дыхательной недостаточности приходится прибегать к интубации и ИВЛ. При острой почечной недостаточности может потребоваться гемодиализ.

Важное значение имеет инфузионная терапия, направленная на коррекцию нарушений водно-электролитного и кислотно-щелочного балансов, в частности метаболического ацидоза (например, путем введения бикарбоната натрия). Для снижения температуры применяются антипиретические средства и методы внешнего охлаждения. При необходимости проводится зондовое или парентеральное питание. Важное значение имеет предупреждение аспирации. Для профилактики инфекции, прежде всего пневмонии, обездвиженным больным показана антибак-



териальная терапия. Одновременно необходима профилактика тромбоза глубоких вен голени (малые дозы гепарина, бинтование нижних конечностей) и пролежней (регулярные повороты в постели), тщательный уход за кожей.

Если декомпенсация возникла на фоне отмены дофаминергических средств, необходимо как можно более быстро возобновить прием соответствующего препарата. При отмене агониста дофаминовых рецепторов или ингибитора КОМТ в зависимости от клинической ситуации возможно как возобновление приема отмененного препарата, так и компенсирующее повышение дозы стандартного препарата леводопы (например, Мадопара) на 100–300 мг/сут [5]. Если декомпенсация – результат отмены препарата, то его следует назначить вновь, но в более низкой дозе, а затем при необходимости осторожно повышать дозу до прежней в течение нескольких дней. Если декомпенсация вызвана снижением дозы леводопы, то ее следует постепенно повышать (на 100 мг/сут) до достижения эффекта. К повышению дозы леводопы прибегают и в том случае, если декомпенсация возникла спонтанно, на фоне неизменной схемы лечения. Учитывая нарушение глотания, препарат леводопы может быть введен в растворенном виде через назогастральный зонд. Для приготовления раствора предпочтительнее использовать диспергируемые таблетки (Мадопар Д). Препарат леводопы предпочтительнее растворять в газированной воде или растворе аскорбиновой кислоты (чтобы предупредить окисление).

В качестве дополнительного средства при декомпенсации используют внутривенные инфузии амантадина сульфата, механизм действия которого преимущественно связан с блокадой глутаматергических рецепторов NMDA-типа [31, 48]. По данным J. Kornhuber и M. Weller, снижение активности дофаминергиче-

ской системы индуцирует гиперактивность глутаматергических систем, с которой могут быть связаны симптомы декомпенсации [30]. При умеренно выраженной декомпенсации амантадин вводят в/в в дозе 200 мг (500 мл) 2 раза в день в течение 5–10 дней. При тяжелой декомпенсации препарат вводят в/в в дозе 200 мг (500 мл) 3 раза в день в течение 10–14 дней. Эффект амантадина при парентеральном введении развивается в первые 5–10 дней, а затем стабилизируется [46]. После прекращения парентерального введения во избежание ухудшения обязательен переход на прием амантадина внутрь в дозе 300–600 мг/сут.

За рубежом при острой декомпенсации прибегают к регулярным подкожным инъекциям или непрерывной подкожной инфузии апоморфина, внутривенному введению препарата леводопы (в частности метилового эфира леводопы). В некоторых западных странах при резком повышении тонуса мышц, сопровождающимся повышением уровня КФК, внутрь или парентерально применяют миорелаксант дантролен (препарат не разрешен к применению в РФ). В единственном контролируемом исследовании показано, что пульс-терапия метилпреднизолоном (1000 мг в/в капельно в течение 3 дней) приводит к более быстрому восстановлению сознания, нормализации температуры, других вегетативных и лабораторных показателей. На фоне лечения метилпреднизолоном существенное улучшение происходило в первые 10 дней, тогда как на фоне применения плацебо – на третьей неделе. Механизм действия кортикостероидов неясен, предполагается, что они способны усиливать активность дофаминергической системы [42]. При выраженных психотических нарушениях может применяться атипичный нейролептик (клозапин или кветиапин) в минимальной эффективной дозе.

Учитывая нарушение глотания, препарат леводопы может быть введен в растворенном виде через назогастральный зонд. Для приготовления раствора предпочтительнее использовать диспергируемые таблетки (Мадопар Д). Препарат леводопы предпочтительнее растворять в газированной воде или растворе аскорбиновой кислоты (чтобы предупредить окисление).

Заключение

Острая декомпенсация БП – одно из проявлений поздней стадии заболевания, характеризующееся внезапным нарастанием широкого спектра клинических проявлений БП: двигательных, вегетативных, психических. В большинстве случаев она связана с резким изменением в схеме лечения или интеркуррентными заболеваниями, тем не менее, у отдельных больных бывает спонтанной, отражая «естественное» течение заболевания. Во избежание декомпенсаций следует избегать резких изменений схемы противопаркинсонической терапии, применения «лекарственных каникул», назначения типичных нейролептиков и других средств, блокирующих дофаминовые рецепторы, особенно на поздней стадии БП у больных с быстрым темпом прогрессирования двигательных нарушений и наличием когнитивных расстройств. Даже при кажущейся неэффективности дофаминергических средств при БП и других формах паркинсонизма снижать дозу и тем более отменять эти препараты надо крайне осторожно, следя за возможным развитием признаков декомпенсации. Тяжелая острая декомпенсация БП – потенциально летальное осложнение, но при своевременном распознавании и адекватном системном лечении прогноз может быть относительно благоприятным. *

Литература →
с. 64



Литература

Я.И. Левин

Клинический опыт применения зопиклона (Релаксон) при инсомнии

1. Инсомния, современные диагностические и лечебные подходы / под ред. проф. Я.И. Левина. М.: Медпрактика, 2005.
2. Левин Я.И. Клиническая сомнология: проблемы и решения // Неврол. журн. 2004. Т. 9. № 4. С. 4–13.
3. Левин Я.И. Фармакотерапия инсомнии и отмена длительно применяемых снотворных препаратов: методические рекомендации. М., 2009. 21 с.
4. Левин Я.И. Нарушения сна. Национальное руководство по неврологии / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехт. М.: Гэотар-Медиа, 2009. С. 548–565.
5. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 2nd ed. Diagnostic and coding manual. Westchester, Ill.: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
6. Principles and practice of sleep medicine / eds. M.H. Kryger, T. Roth, W.C. Dement. 4-th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2005.
7. Seugnet L. et al. Identifying Sleep Regulatory Genes Using a *Drosophila* Model of Insomnia // The Journal of Neuroscience. 2009. Vol. 29. № 22. P. 7148–7157.
8. Whiting P.J., McKernan R.M., Wafford K.A. Structure and pharmacology of vertebrate GABA_A receptor subtypes // Int. Rev. Neurobiol. 1995. № 38. P. 95–138.

О.С. Левин

Острые декомпенсации при болезни Паркинсона

1. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М.: Медпресс, 1999. 415 с.
2. Докадина Л.В. Паркинсонизм: эпидемиологические аспекты: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005. 24 с.
3. Левин О.С. Лекарственные дискинезии // Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению / под ред. В.Н. Штока и др. М.: Медпресс-информ, 2002. С. 400–424.
4. Левин О.С. Клинико-нейропсихологические и нейровизуализационные аспекты дифференциальной диагностики паркинсонизма: дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2003. 403 с.
5. Левин О.С. Паркинсонизм: акинетический криз // Экстренная медицинская помощь / под ред. В.И. Бородулина. М.: Рипол, 2006. С. 379–380.
6. Левин О.С. Проблемы диагностики и лечения паркинсонизма // Российский медицинский журнал. 2003. № 5. С. 42–46.
7. Левин О.С. Развитие моторных флуктуаций у пациентов с разными стадиями болезни Паркинсона // Атмосфера. Нервные болезни. 2005. № 1. С. 10–16.
8. Протокол ведения больных. Болезнь Паркинсона // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2005. № 3. С. 74–166.
9. Федорова Н.В., Шток В.Н., Ким И.П. Акинетические кризы при болезни Паркинсона // Диагностика и лечение экстрапирамидных расстройств / под ред. В.Н. Штока. М., 2000. С. 63–66.
10. Чигирь И.П. Подходы к лечению декомпенсаций болезни Паркинсона: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2001. 24 с.
11. Шток В.Н., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона // Экстрапирамидные расстройства / под ред. В.Н. Штока и др. М.: Медпресс-информ, 2002. С. 87–124.
12. Bachli E., Albani C. Akinetic crisis in Parkinson's disease // Schweiz. Med. Wochenschr. 1984. Vol. 11. P. 124.
13. Blanchet P.J. The fluctuating parkinsonian patient – clinical and pathophysiological aspects // Can. J. Neurol. Sci. 2003. Vol. 30. Suppl. 1. P. 19–26.
14. Cao L., Katz R.H. Acute hypernatremia and neuroleptic malignant syndrome in Parkinson's disease // Amer. J. Med. Sci. 1999. Vol. 318. P. 67–68.
15. Cunningham M.A., Darby D.G., Donnan G.A. Controlled-release delivery of l-dopa associated with nonfatal hyperthermia, rigidity and autonomic dysfunction // Neurology. 1991. Vol. 41. P. 942–943.
16. Danielczyk W. Die Behandlung von akinetischen Krisen // Med. Welt. 1973. Vol. 24. P. 1278–1282.
17. Danielczyk W. Twenty-five years of amantadine therapy in Parkinson's disease // J. Neural. Transm. 1995. Vol. 46. P. 399–409.
18. Ebad M., Pfeiffer R.F. Parkinson's disease. Boca Raton: CRC PRESS, 2005.
19. Factor S.A., Santiago A. Parkinsonism-Hyperpyrexia syndrome in Parkinson disease // Current Clinical Neurology: Movement disorder Emergencies: Diagnosis and Treatment. Totowa / ed. by S.J. Frucht, S. Fahn. Humana Press Inc., 2005. P. 29–40.
20. Factor S.A., Weiner W.J. (eds.) Parkinson's disease. Diagnosis and clinical management. NY: Demos, 2002. 685 p.
21. Fahn S. Medical treatment of Parkinson's disease // J. Neurol. 1998. Vol. 245. Suppl. 3. P. 15–24.
22. Figa-Talamanca L., Gualandi C., DiMeo L. et al. Hyperthermia after discontinuance of levodopa and bromocriptine therapy: impaired dopamine receptors a possible cause // Neurology. 1985. Vol. 35. P. 258–261.
23. Friedman J.H., Feinberg S.S., Feldman R.C. Neuroleptic malignant-like syndrome due to l-dopa withdrawal // Ann. Neurol. 1984. Vol. 16. P. 126.
24. Fuente-Fernandez R., Shulzer M., Mak E. et al. Presynaptic mechanisms of motor fluctuations in Parkinson's disease // Brain. 2004. Vol. 127. P. 888–899.
25. Genis D. Neuroleptic malignant syndrome: impaired dopaminergic systems? // Neurology. 1985. Vol. 35. P. 1806.
26. Gordon P.H., Frucht S.J. Neuroleptic malignant syndrome in advanced Parkinson's disease // Mov. disord. 2001. Vol. 16. P. 960–961.
27. Iwuagwa C.U., Riley D., Bonomo R.A. Neuroleptic malignant-like syndrome in an elderly patient caused by abrupt withdrawal of tolcapone // Amer. J. Med. 2000. Vol. 108. P. 517–518.
28. Konagaya M., Goto Y., Matsuoka Y. Neuroleptic malignant syndrome-like condition in multiple system atrophy // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1997. Vol. 63. P. 120–121.
29. Kornhuber J., Weller M. Neuroleptic malignant syndrome // Curr. Opin. Neurol. 1994. Vol. 7. P. 353–357.
30. Kornhuber J., Weller M., Riederer P. Glutamate receptors antagonists for neuroleptic malignant syndrome and akinetic hyperthermic parkinsonian crisis // J. Neural. Transm. 1993. Vol. 6. P. 63–72.
31. Lange K.W., Kornhuber J., Riederer P. Dopamine/glutamate interactions in Parkinson's disease // Neurosci Behav. Rev. 1997. Vol. 21. P. 393–400.
32. Mizuno Y., Takubo H., Mizuta E., Kuno S. Malignant syndrome in Parkinson's disease: concept and review of the literature // Parkinsonism. 2003. Vol. 9. P. 3–9.
33. Mizuta E., Yamasaki S., Nakatake M., Kuno S. Neuroleptic malignant syndrome in a parkinsonian woman during premenstrual period // Neurology. 1993. Vol. 43. P. 1048–1049.
34. Muschard G., Voller G.W. Wirksamkeit von Amantadinsulfat als Infusionslösung bei der Parkinsons Syndroms // Med. Welt. 1973. Vol. 24. P. 183–184.
35. Nutt J.G., Carter J.H., Woodward W.R. Long-duration response to levodopa // Neurology. 1995. Vol. 45. P. 1613–1616.
36. Onofri M., Thomas A. Acute akinesia in Parkinson's disease // Neurology. 2005. Vol. 64. P. 1162–1169.
37. Oppel F., Klaes H. Die Amantadin-Infusionen in der akuten Behandlung der Morbus Parkinson // Klinikarzt. 1981. Vol. 10. P. 559–565.
38. Perry V.H., Newman T.A., Cunningham C. The impact of systemic infection on progression of neurodegenerative disease // Nat. neurosci Rev. 2003. Vol. 4. P. 103–112.
39. Pfeiffer R.E., Sucha F.L. On-off induced lethal hypothermia // Mov. Disord. 1989. Vol. 4. P. 338–341.
40. Quinn N.P. Classification of fluctuations in patients with Parkinson's disease // Neurology. 1998. Vol. 51. P. 25–29.



О.С. Левин

Острые декомпенсации при болезни Паркинсона

41. Quinn N.P., Marsden C.D. Menstrual-related fluctuations in Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 1986. Vol. 1. P. 85–87.
42. Sato Y., Asoh T., Metoki N., Sato K. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy on neuroleptic malignant syndrome in Parkinson's disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2003. Vol. 74. P. 574–576.
43. Sato Y., Honda Y., Asoh T. et al. Cardiac involvement in malignant syndrome in Parkinson's disease // *Eur. Neurol.* 2005. Vol. 54. P. 88–92.
44. Sechi G.P., Tanda F., Mutani R. Fatal hyperpyrexia after withdrawal of levodopa // *Neurology.* 1984. Vol. 34. P. 249–251.
45. Stotz M., Thummler D., Schurch M. et al. Fulminant neuroleptic malignant syndrome after perioperative withdrawal of antiparkinsonian medication // *Brit. J. Anesthesia.* 2004. Vol. 93. P. 868–871.
46. Takats A. Untersuchungen mit Amantadinesulfat-Infusion bei Parkinson-Kranken. Budapest: W. Zuckschwerdt Verlag Munchen, 1988.
47. Takubo H., Harada T., Hashimoto T. et al. A collaborative study on the malignant syndrome in Parkinson disease and related disorders // *Parkinsonism and related disorders.* 2003. Vol. 9. P. 31–41.
48. Thomas A., Iacono D., Luciano A.L. et al. Duration of amantadine benefit on dyskinesia of severe Parkinson's disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2004. Vol. 75. P. 141–143.
49. Tomlison C.L., Stove R., Patel S. et al. Systematic review of levodopa dose equivalency // *Movement disorders.* 2010. P. 2649–2653.
50. Ueda M., Hamamoto M., Nagayama H. et al. Susceptibility to neuroleptic malignant syndrome in Parkinson's disease // *Neurology.* 1999. Vol. 52. P. 777–781.
51. Ueda M., Hamamoto M., Nagayama H. et al. Biochemical alterations during medication withdrawal in Parkinson's disease with and without neuroleptic malignant-like syndrome // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2001. P. 111–113.

В.В. Алексеев

Миогенные болевые синдромы: патогенез и терапия

1. Авакян Г.Н., Чуканова Е.И., Никонов А.А. Применение мидокалма при купировании вертеброгенных болевых синдромов // *Журн. неврологии и психиатрии.* 2000. № 5. С. 26–31.
2. Андреев А. В., Громова О. А., Скоромец А.А. Применение мидокалмовых блокад в лечении спондилогенных поясничных болевых синдромов. Результаты двойного слепого исследования // *РМЖ.* 2002. Т. 10. № 21. С. 968–971.
3. Гурак С.В., Парфенов В.А., Борисов К.Н. Мидокалм в комплексной терапии острой поясничной боли // *Боль.* 2006. № 3. С. 27–30.
4. Кукушкин М.Л., Графова В.Н., Смирнова В.С., Киселев А.В. Влияние мидокалма на развитие неврогенных болевых синдромов // *Боль.* 2004. № 2. С. 42–46.
5. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. М.: Медицина, 2004. 144 с.
6. Овчинникова Е.А., Рашид М.А., Куликов А.Ю. и соавт. Эффективность, безопасность и фармакоэкономические аспекты применения толперизона // *Практика.* 2005. № 1. С. 1–9.
7. Павленко С.С. Боли в нижней части спины (эпидемиология, клинико-диагностическая классификация, современные направления в диагностике, лечении и стандартизации медицинской помощи). Новосибирск: Сибмедиздат НГМУ, 2007. 172 с.
8. Парфенов В.А. Мышечный спазм при боли в спине – патогенез, диагностика и лечение // *РМЖ.* 2003. Т. 11. № 10. С. 590–593.
9. Рачин А.П., Якунин К.А., Демешко А.В. Миофасциальный болевой синдром (диагностика, подходы к немедикаментозной терапии и профилактики). Смоленск, 2006. 115 с.
10. Ситель А.Б., Тетерина Е.Б. Мидокалм в комплексном лечении больных с компрессионными синдромами спондилогенных заболеваний // *РМЖ.* 2002. № 6. С. 322–326.
11. Тревелл Дж.Г., Симонс Д.Г. Миофасциальные боли. В 2 томах. Т. 1, 2. / пер. с англ. М.: Медицина, 1989. 608 с.
12. Тузлуков А.П., Горбатовская Н.С. Миофасциальные болевые синдромы: клиника, диагностика, локальная инъекционная терапия // *Consilium Medicum.* 2008. Т. 8. № 8. С. 39–44.
13. Федянин С.А. Опыт применения блокад с мидокалмом в терапии миофасциального синдрома у больных в постдискэктомическом периоде // *Боль.* 2005. № 4. С. 30–33.
14. Фергюсон Л.У. Лечение миофасциальной боли. Клиническое руководство: пер. с англ. / под общ. ред. М.Б. Цыгунова, М.А. Еремюшкина. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 544 с.
15. Хабиров Ф.А. Клиническая неврология позвоночника. Казань, 2002. 472 с.
16. Боль: руководство для врачей и студентов / под ред. Н.Н. Яхно. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 304 с.
17. Arendt-Nielsen L., Graven-Nielsen T., Svensson P. Investigation of Muscle Pain in Man // *Abs. II Cong. Europ. Fed. IASP Chapt. Barcelona, Spain.* 1997. P. 210–214.
18. Dulin J., Kovacs L., Ramm S. et al. Evaluation of sedative effects of single and repeated doses of 50 mg and 150 mg tolperisone hydrochloride. Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Pharmacopsychiatr.* 1998. Vol. 31. P. 137–142.
19. Farkas S. et al. Comparative characterisation of the centrally acting relaxant RGH:5002 and tolperisone and lidocaine based on their effects on rat spinal cord in vitro // *Neurobiology.* 1997. Vol. 5. № 1. P. 57–58.
20. Fels G. Tolperisone: evaluation of the lidocain-like activity by molecular modeling // *Arch. Pharm. Med. Chem.* 1996. № 329. P. 171–178.
21. Hinck D., Koppenhofer E. Tolperisone – a novel modulator of ionic currents in myelinated axons // *Gen. Physiol. Biophys.* 2001. № 4. P. 413–429.
22. Hubbard D., Berkoff G. Myofascial trigger points show spontaneous needle EMG activity // *Spine.* 1993. Vol. 18. P. 1803–1807.
23. Mense S. Biochemical pathogenesis of myofascial pain // *J. Musculoskel. Pain.* 1996. Vol. 4. P. 145–162.
24. Mense S. Peripheral mechanisms of muscle nociception and local muscle pain // *J. Musculoskeletal Pain.* 1993. Vol. 1. P. 133–170.
25. Okada H., Honda M., Ono H. Method for recording spinal reflexes in mice: effects of thyrotropinreleasing hormone, DOI, tolperisone and baclofen on monosynaptic spinal reflex potentials // *Jpn. J. Pharmacol.* 2001. Vol. 86. № 1. P. 134–136.
26. Porta M. Treatment of myofascial pain by injection with Botulinum Toxin. BOLLINGTON: Adelphi Communications Ltd, 1997. 20 p.
27. Pratzel H.G., Alken R.G., Ramm S. Efficacy and tolerance of repeated oral doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of prospective placebo-controlled double-blind trial // *Pain.* 1996. Vol. 67. P. 417–425.
28. Raj P.P. Botulinum Toxin in the treatment of pain associated with musculoskeletal hyperactivity // *Curr. Rev. Pain.* 1997. № 1. P. 403–416.
29. Schmidt R.F. Basic Aspects of Muscle Pain // *Abs. II Cong. Europ. Fed. IASP Chapt. Barcelona, Spain.* 1997. P. 215–218.