

В.Л. ГОЛУБЕВ,
д.м.н, профессор
ММА им. И.М. Сеченова

Лечение болезни Паркинсона

Лечение болезни Паркинсона – это многоэтапный длительный процесс, детально описанный в соответствующем стандарте и предусматривающий разные терапевтические и реабилитационные возможности.

Терапевтические и реабилитационные возможности можно сгруппировать следующим образом:

- фармакотерапия (симптоматическая терапия, нейропротекция);
- нефармакологическое лечение;
- медико-социальная реабилитация;
- нейрохирургическое лечение.

Таким образом, современная концепция фармакологического лечения болезни Паркинсона предполагает два стратегических подхода: поиск средств, способных замедлить, задержать или остановить ее прогрессирование (так называемая нейропротекция), и создание новых более эффективных способов симптоматической терапии. Последний подход считается в настоящее время основным.

Симптоматическая терапия существенно различается на ранних и поздних этапах болезни Паркинсона. Рассмотрим кратко основные принципы этой терапии.

ЛЕЧЕНИЕ РАННИХ СТАДИЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Впервые поставленный диагноз болезни Паркинсона не требует немедленного начала какой бы то ни было лекарственной терапии.

Решая вопрос о сроках начала лекарственной терапии, врач дол-

жен учитывать целый ряд обстоятельств, от которых может зависеть ответ на этот вопрос. Факторы, которые могут повлиять на сроки начала лечения:

- тяжесть заболевания (выраженность основных симптомов);
- длительность заболевания и темп его прогрессирования;
- возраст больного;
- сопутствующие заболевания;
- «личная ситуация», которая включает характер профессиональной деятельности; семейное положение и микросоциальное окружение больного в семье, особенности его отношения к своей физической «несостоятельности», к врачу, установка на лекарственное лечение, его ожидания, особенности личности и актуальное психическое состояние.

Совокупность перечисленных выше факторов позволяет по возможности точно ответить на главный вопрос, важный для определения времени начала лечения: «Какова степень функциональных нарушений у данного больного?» – или, иными словами, влияет ли она на его социальную адаптацию (профессиональную и повседневную активность). Эти субъективные и объективные факторы в своей совокупности и дают врачу основание для того, чтобы предложить больному лечебную помощь и приступить к лечению, предварительно обсудив ее с больным.

Пациент обычно осознает необходимость лечения, когда болезнь так или иначе начинает ограничивать его жизнедеятельность.

Планируя стратегию лечения, врач

имеет в своем арсенале потенциально разные варианты медикаментозной терапии, оперативное лечение, нелекарственные терапевтические подходы, социальную поддержку.

Принципы медикаментозной терапии болезни Паркинсона в значительной степени основаны на концепции дофаминергического дефицита, а также на современных представлениях о функционировании дофаминергического синапса и патогенезе нейродегенеративных заболеваний.

Эти принципы нацелены на использование средств, позволяющих:

- увеличить синтез дофамина (DA) в мозге;
- стимулировать выброс DA из пресинаптической терминали и блокировать его обратное поглощение пресинаптическими структурами;
- задержать распад (катаболизм) DA;
- стимулировать постсинаптические DA-рецепторы;
- препятствовать прогрессирующей гибели нейронов и замедлить течение заболевания.

К числу препаратов, уже традиционно применяющихся в начальных стадиях болезни Паркинсона, сегодня относятся: аматантадины (Мидантан и ПК-Мерц), селективные ингибиторы MAO (Азилект, Юмекс) и, конечно, агонисты DA-рецепторов, список которых продолжает пополняться все новыми и новыми формами. Лечение начальных стадий заболевания указанными средствами возможно как в виде монотерапии (чаще), так

и в виде различных комбинаций перечисленных препаратов (реже). Именно этот комплекс фармакологических средств рекомендуется для лечения начальных (I-II) стадий болезни Паркинсона.

Целью терапии является восстановление нарушенных функций при минимальных эффективных дозах. Под восстановлением здесь понимается не полное купирование всех симптомов, а их достаточный регресс, позволяющий поддерживать бытовую и профессиональную деятельность.

При лечении начальных (I-II по Hoehn и Yahr) стадий заболевания используют:

- DA-агонисты: Мирапекс, Пропран и другие агонисты;
- амантадины: Мидантан или ПК-Мерц;
- селективные ингибиторы MAO-B: разагилин (Азилект), Юмекс.

Что касается ингибиторов КОМТ, таких как энтакапон (Комтан) и толкапон (Тасмар), то их эффективность в комбинации с леводопой на ранних стадиях болезни Паркинсона также показана в специальных исследованиях, но их применение на ранних этапах заболевания, по целому ряду причин, еще не превратилось в традицию и продолжает изучаться. Кроме того, их не используют в качестве средства монотерапии.

Как уже говорилось, все перечисленные лекарственные средства, несомненно, уступают в своей эффективности дофасодержащим препаратам, но вполне подходят для лечения первых этапов заболевания. Если же их терапевтическую эффективность сравнивать не с леводопой, а между собой, то обнаруживается не столь разительная разница в их антипаркинсоническом действии. Тем не менее большинство агонистов DA-рецепторов пусть незначительно, но все-таки эффективнее амантадинов и ингибиторов MAO, сохраняют больше способность проявлять антипаркинсоническую активность по сравнению с леводопой и, что еще важнее, обеспечивают несколько лучшие отдаленные перспективы для пациента.

Считается, что потенциально DA-агонисты способны: на ранних стадиях – отсрочить назначение леводопы, на поздних стадиях – уменьшить дозу леводопы. Это очень важные преимущества. Но следует отметить, что на практике удается решить (и то не всегда) лишь первую задачу и редко – вторую.

К недостаткам DA-агонистов относятся их меньшая эффективность по сравнению с леводопой, способность больше вызывать побочных эффектов (психические нарушения, ортостатическая гипотензия, язва желудка, вазоконстрикторный эффект, эритромелалгия, изменения в легких, ретроперитонеальный фиброз), их свойство снижать чувствительность постсинаптических DA-рецепторов и их высокая стоимость.

Таким образом, если при первом визите больного врач видит слабо выраженные симптомы с минимальным снижением функциональных возможностей, то DA-агонисты могут и не назначаться. Мидантан или Азилект будет вполне адекватными антипаркинсоническими препаратами, обладающими к тому же и нейропротективным действием. Если же клинические проявления таковы, что требуется более эффективный дофаминергический препарат, то более показанным будет DA-агонист. Хотя на рынке лекарственных средств этой группы (бромокриптин, каберголин, перголид, лизурид, прамипексол, ропинирол, пирибедил) каким-то препаратам уделяется больше внимания и рекламы, а каким-то меньше, терапевтическая активность отдельных DA-агонистов отличается, по-видимому, не очень существенно. Монотерапия этими препаратами на ранних стадиях болезни Паркинсона реже приводит к моторным осложнениям (феномен «истощения дозы», дискинезии, быстрые флюктуации «on-off») по сравнению с леводопой.

При ухудшении состояния (переход в III стадию), которое рано или поздно, но обязательно наступает при этом заболевании независимо от характера лечения, рекомендуется увеличение дозы этих же

препаратов (Мидантана, Юмекса и (или) DA-агонистов), что обычно приводит к улучшению самочувствия, повышает адаптацию и качество жизни больного. И лишь при последующем ухудшении, которое, к сожалению, миновать никому не удастся и которое характеризуется присоединением постуральных расстройств (III-стадия), ставится вопрос о назначении дофасодержащего препарата.

Жестких критериев, указывающих на оптимальное время начала лечения леводопой или дофасодержащими препаратами, не существует. Известен лишь принцип, согласно которому не следует торопиться с ранним назначением леводопы, как и не следует быстро форсировать ее дозу, добиваясь по возможности отсрочки ее применения. Полезно ориентироваться при этом и на возраст пациента. Если позволяет состояние больного, лучше не начинать лечение леводопой у лиц моложе 60-70 лет. У пожилых же пациентов с болезнью Паркинсона средством выбора при лечении даже начальных стадий заболевания являются дофасодержащие препараты (обычно Мадопар®, реже Наком), к которым, в случае такой необходимости, добавляются DA-агонисты, ингибиторы MAO, ингибиторы КОМТ и другие средства. Недавно появившийся новый препарат Сталево, несмотря на все его очевидные преимущества, не имеет прямых показаний к применению на ранних этапах болезни Паркинсона (появление флюктуаций – главное показание к его назначению).

Основным ориентиром в выборе дозы дофасодержащего препарата служит откликаемость больного на предложенную минимальную дозу Мадопара (Накома, Дуэллина, Сталево и т.д.), а также ее переносимость. При выраженной клинической картине слишком низкая доза (например, четверть таблетки Мадопара-250) может оказаться настолько недостаточной для данного пациента, что ее эффект может остаться просто незамеченным как пациентом, так и врачом. Как правило, первая (стартовая) доза

Мадопара составляет 125 мг в день (одна капсула или половина таблетки Мадопара-250). Иногда этой дозы вполне достаточно, чтобы удовлетворительно компенсировать больного или вернуть ему состояние более или менее приемлемой адаптации. Главный и вполне достаточный повод для любого увеличения дозы дофасодержащего препарата всегда заключается только в ухудшении адаптированности больного на работе и в быту. Препараты пролонгированного действия, содержащие леводопу, на ранних стадиях заболевания не имеют преимуществ перед стандартными формами.

Таким образом, по мере прогрессирования заболевания арсенал используемых антипаркинсонических средств, как правило, расширяется и большинство больных получает комплексное лечение, которое заключается в той или иной комбинации вышеупомянутых препаратов. Все они не только хорошо сочетаются, но и потенцируют эффект друг друга. Естественно, при этом повышается стоимость такого лечения.

Несмотря на справедливость всего вышесказанного, на практике далеко не всегда удается следовать описанному здесь алгоритму лечения. Очень часто уже при первой встрече с больным врачом приходится назначать леводопу (Мадопар®). Все зависит от того, какой возраст у данного больного, на какой стадии болезни пациент обратился к врачу и какую проблему врач посчитает приоритетной для данного пациента (преодоление гипокинезии или профилактики дискинезии). Для преодоления гипокинезии леводопы будет препаратом выбора; для профилактики дискинезий лучше использовать DA-агонист. Решение этого вопроса осуществляется индивидуально, и абсолютно жесткой схемы здесь быть не может.

В целом достигнут консенсус в том, что более предпочтительным на ранних стадиях болезни Паркинсона является применение DA-агонистов, к которым на последующих ее этапах добавляются дофасодержащие препараты. Такая стратегия обеспечивает несколько

лучшие перспективы для некоторых больных, особенно молодого возраста, страдающих этим заболеванием. Пожилой же возраст или наличие когнитивных нарушений, напротив, делают более предпочтительным применение леводопы (Мадопара), а не DA-агонистов. Характер коморбидных расстройств также влияет на выбор препарата. Например, артериальная гипотензия может заставить отказаться от применения DA-агонистов. Следовательно, на выбор терапии влияет много факторов, и все их необходимо учитывать.

Холинолитики (антихолинергические препараты) становятся менее популярными в лечении болезни Паркинсона. Их побочные эффекты (тахикардия, нарушение аккомодации, задержка мочеиспускания, запоры, сухость во рту, галлюцинации, повышение внутриглазного давления и др.), ограниченная эффективность и целый ряд серьезных противопоказаний, в том числе ятрогенное снижение когнитивных функций, делает их применение при болезни Паркинсона весьма ограниченным. Не рекомендуется их назначение лицам старше 50-60 лет. Лишь у пациентов молодого возраста на ранних этапах заболевания при хорошей откликаемости и переносимости становится оправданным их применение.

Таким образом, решение вопроса о сроках начала лечения, выборе конкретного препарата и его стартовой дозы, а также последующего его титрования, включении в схему лечения других антипаркинсонических средств проводится, как уже говорилось выше, строго индивидуально: с учетом синдромальных особенностей паркинсонизма, возраста больного, характера его профессиональной деятельности, коморбидных расстройств и, что порой очень важно, отношения самого пациента к своей физической несостоятельности, его психологической реакции на заболевание и действия врача. Описанная выше стратегия лечения ранних стадий болезни Паркинсона допускает, следовательно, возможность выбора в решении обсуждаемых вопросов,

что и определяет принципиальную возможность индивидуального подхода к каждому конкретному пациенту, без чего невозможно эффективное лечение и сотрудничество с ним и что, несомненно, требует высокого профессионализма со стороны врача.

ЛЕЧЕНИЕ ПОЗДНИХ СТАДИЙ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

В процессе прогрессирования и лечения болезни Паркинсона обязательно наступает этап постепенной трансформации клинической картины. Она характеризуется не только нарастанием уже имеющихся и хорошо известных больному нарушений, но и появлением новых, ранее неизвестных пациенту симптомов, многие из которых считаются труднокурабельными и в то же время чрезвычайно стрессогенными для больного.

Указанная отрицательная динамика клинических проявлений начинается проявляться тем, что с течением времени изменяется привычный клинический эффект леводопы (изменяется откликаемость пациента на проводимую дофаминергическую терапию), а среди нарастающих клинических проявлений все более заметными становятся так называемые недофаминергические симптомы.

Изменение откликаемости пациента на леводопу проявляется двояким образом. С одной стороны, постепенно сокращается время действия каждой отдельной дозы леводопы, что и лежит в основе известного феномена флюктуации симптомов и падения эффективности терапии. С другой стороны, появляются и нарастают лекарственные дискинезии, в основе которых лежит формирование гиперчувствительности дофаминовых (DA) рецепторов. Повторное введение дофасодержащих препаратов приводит к периодической («пульсирующей») стимуляции рецепторов, что в условиях их гиперчувствительности приводит к возникновению периодических дискинезий.

Усиление прежних симптомов и появление новых ятрогенных и неятрогенных проявлений про-

Таблица. Основные проблемы терапии поздних стадий болезни Паркинсона

| Ятрогенные осложнения | Неятрогенные осложнения |
|---|---|
| Падение эффективности дофаминергической терапии | Аксиальные и постуральные нарушения |
| Снижение порога появления побочных эффектов | Расстройства сфинктеров |
| Флюктуации «немоторных» симптомов | Дизартрия |
| Психические нарушения | Когнитивные и аффективные нарушения |
| | Периферическая вегетативная недостаточность |

грессирующего заболевания создают сложную картину патоморфоза болезни Паркинсона (таблица), отдельные компоненты которого имеют принципиально разное происхождение и требуют дифференцированного терапевтического подхода, что существенно усложняет тактику ведения больных на поздних стадиях заболевания.

Рассмотрим последовательно основные проблемы терапии поздних стадий БП.

Падение эффективности терапии проявляется весьма характерным образом. Если в начале лечения больной ощущает равномерное улучшение своего состояния в течение дня, то с течением времени он начинает замечать, что каждая отдельная доза препарата имеет ограниченный срок действия и что время действия каждой принятой дозы постепенно укорачивается (феномен «wearing-off»). В связи с этим больному «не хватает» длительности действия препарата: перед каждым следующим приемом он ощущает «провал» в своем самочувствии, во время которого возвращаются симптомы паркинсонизма. И если в начале лечения эффект препаратов достаточно стабильный в течение всего дня, то в дальнейшем он становится флюктуирующим и фрагментарным. Формируется феномен «включения-выключения» («on-off»). Чтобы избежать этих колебаний самочувствия и поддержать эффект препаратов на желаемом уровне, больной рано или поздно начинает сокращать интервалы между приемами препарата. Такая тактика, в конце концов, вынуждает его повышать суточную дозу препарата. Но это запускает порочный круг, порождающий новые проблемы, многие из которых

становятся труднопреодолимыми или в буквальном смысле тупиковыми.

У врача не так уж много возможностей помочь больному в этой ситуации. Если суточная доза не очень большая и отсутствуют побочные эффекты, реальная помощь заключается в назначении дополнительной дозы леводопы, что позволяет сократить интервалы между приемами препарата и предотвратить «wearing-off». Альтернативой является добавление в схему лечения энтакапона (Комтан) или перевод пациента на лечение препаратом Сталево. Другие, традиционные в таких случаях, рекомендации (назначение пролонгированных форм дофасодержащих препаратов, DA-агонистов или современных ингибиторов MAO) также используются в неврологической практике, но, по-видимому, менее эффективно решают эту проблему.

Причины постепенного снижения эффективности дофаминергической терапии по мере прогрессирования заболевания окончательно не выяснены. Высказано несколько предположений. Известно, что формирование стриарной дофаминовой недостаточности обычно сопровождается компенсаторными изменениями. Считается, что оставшиеся сохранными пресинаптические нигро-стриарные нейроны образуют и высвобождают повышенное количество дофамина (DA). Постсинаптические рецепторы становятся гиперчувствительными к дофамину. Благодаря этим изменениям поддерживается функциональная активность синапса. Постоянное введение леводопы может нарушать указанные компенсаторные механизмы и является одной из возможных причин снижения эффективности лечения. Показано,

что у больных паркинсонизмом, не получающих леводопу, количество соответствующих DA-рецепторов становится больше, чем у здоровых (формирование феномена денервационной гиперчувствительности). Постоянное введение леводопы приводит к нежелательному снижению количества рецепторов (феномен десенситизации DA-рецепторов).

Причина падения эффективности лечения заключается, кроме того, не только в уменьшении количества рецепторов, но и в снижении способности оставшихся нигральных нейронов к синтезированию дофамина. Количество дофамина в мозге становится недостаточным еще и потому, что включаются конкурирующие механизмы леводопы и других аминокислот (лейцин, изолейцин, валин) за интестинальный транспорт леводопы и за «вход в мозг» (гемато-энцефалический барьер). Таким образом, снижение клинических эффектов леводопы объясняется не только изменениями реактивности рецепторов, но и изменениям в кинетике доставляемого дофамина к рецепторам.

Снижение порога чувствительности к некоторым побочным эффектам проявляется, в частности, в том, что при длительном лечении возникает тенденция к появлению оральных (или других) гиперкинезов на фоне симптомов гипокинезии. При этом у больного в клинической картине парадоксальным образом могут присутствовать как симптомы дефицита дофамина (гипокинезия), так и его относительной избыточности (оральные гиперкинезы), связанные с развитием гиперчувствительности рецепторов. Это – одна из многочисленных тупиковых ситуаций, так как оба данных синдрома (гипокинезия

и гиперкинезы) нуждаются в лечении прямо противоположными и, следовательно, взаимоисключающими средствами.

В этой ситуации снижение дозы леводопы приводит лишь к временному устранению гиперкинеза. Спустя какое-то время оральный гиперкинез появляется вновь, несмотря на уменьшение дозы. При необходимости же повышения дозы эта локальная дискинезия может превратиться в генерализованный хореический гиперкинез, который начинает «вытеснять» и даже замещать типичные проявления паркинсонизма.

К наиболее типичным и трудным в терапевтическом отношении проблемам длительного лечения паркинсонизма относятся ортостатическая гипотензия, психические нарушения и колебания симптомов с дискинезиями.

Ортостатическая (постуральная) гипотензия чаще встречается на ранних этапах болезни, но может встречаться и при прогрессирующем паркинсонизме, особенно когда врач увеличивает дозу леводопы или добавляет в схему лечения DA-агонисты. Гипотензия обычно проявляется более или менее острым снижением артериального давления вскоре после приема дофасодержащего препарата (Мадопар®, Наком, Парлодел и другие). Липотимические состояния и обмороки развиваются при смене горизонтального или сидячего положения тела на вертикальное (вставание или просто длительное стояние). Поскольку паркинсонизмом болеют в основном люди зрелого и пожилого возраста, часто страдающие атеросклерозом, такие падения артериального давления пациенты переносят довольно тяжело и эпизоды гипотензии могут даже представлять определенную опасность. Врач в таких случаях вынужден полностью отказываться от этих лекарств. Однако отмена основного лекарственного средства чревата для больного возвратом мучительных симптомов паркинсонизма и заставляет врача искать компромиссные способы преодоления этой трудной ситуации.

Поскольку ортостатическую гипотензию способны вызывать все дофасодержащие препараты и агонисты дофаминовых рецепторов, первый вопрос, который необходимо в таких случаях выяснить, какое именно лекарственное средство вызывает ортостатическую гипотензию у данного больного.

Получить ответ на этот вопрос довольно легко, последовательно отменяя (и повторно назначая, если в этом есть необходимость) каждый из препаратов. Обычно больной без труда замечает, какой именно препарат вызывает головокружение. После выявления искомого медикамента не обязательно отменять его полностью. Нередко для преодоления ортостатической гипотензии достаточно уменьшить разовую дозу до подпорогового уровня, который обычно весьма индивидуален. В случае необходимости можно дополнительно назначить α -адреномиметики (эфедрин), ингибиторы MAO и другие вазотонические препараты. Можно посоветовать больному после каждого приема Мадопара (парлодела, Пронорана и т.д.) полежать в течение 1-2 часов. Реже приходится прибегать к тугому бинтованию нижних конечностей и тазового пояса (как это делают, например, при синдроме Шая-Дрейджера). За рубежом в таких случаях с успехом применяют блокатор периферических DA-рецепторов – домперидон (Мотилиум). Последний препарат купирует также тошноту и рвоту, вызванную дофаминергическими средствами.

Из приведенного выше примера следует, что при появлении побочных эффектов стратегически правильнее врачу начинать свои действия не с отмены препарата, а с попыток адаптировать больного к нему. Реализация данного принципа на практике дается нелегко как больному, так и врачу и требует терпения и сотрудничества. Этот «принцип поиска компромисса» продиктован жизненной необходимостью, безвыходностью положения, в котором оказался больной, и применим также ко многим другим трудным ситуациям, часто возника-

ющим в процессе длительного лечения больного паркинсонизмом, о которых речь пойдет ниже.

Психические нарушения при паркинсонизме могут проявляться выраженной тревогой, ажитацией, депрессией, апатией, галлюцинациями (чаще зрительными), спутанностью, а также бредом, разнообразными поведенческими и другими психическими, в том числе психотическими, расстройствами. Большинство грубых психических нарушений (кроме деменции) при болезни Паркинсона, как правило, индуцируется лекарствами, то есть они являются ятрогенными по своему генезу.

Известно, что антипаркинсонические препараты всех типов способны вызывать психические нарушения, но особенно активны в этом отношении дофаминомиметики (и агонисты DA-рецепторов в том числе) и холинолитики. Дело в том, что дофаминомиметики усиливают дофаминергическую трансмиссию не только в nigro-стриарной системе, но и во всем мозге, в том числе в лимбических и некоторых корковых структурах, содержащих DA-рецепторы. Избыточная стимуляция DA-рецепторов в этих зонах мозга (особенно при их гиперчувствительности) способна спровоцировать грубые психотические расстройства. Первым признаком такой дофаминергической гиперстимуляции часто становится тревожный аффект, который в той или иной мере наблюдается практически у всех больных, длительно принимающих дофаминомиметики. В дальнейшем у отдельных больных появляются зрительные галлюцинации, которые в типичных случаях сначала возникают по ночам, точнее, во время спонтанных ночных пробуждений. При этом зрительные галлюцинации возникают только в момент перехода от сна к бодрствованию и поэтому бывают весьма кратковременными.

Эти расстройства имеют и определенное прогностическое значение. При их появлении увеличивается вероятность развития психотических эпизодов в состоянии бодрствования.

Не менее типично для этих больных учащение ярких, запоминающихся сновидений. Все указанные нарушения склонны нарастать со временем. Рано или поздно к ним присоединяются психические нарушения в состоянии бодрствования, что является неблагоприятным прогностическим признаком, особенно когда они сопровождаются деменцией. Такие больные, в принципе, плохо поддаются какому бы то ни было лечению. Выраженные и постоянные психические нарушения отражают, по-видимому, распространение атрофически-дегенеративного процесса в мозге, то есть ту стадию заболевания, когда потенциальные возможности терапии становятся небольшими.

Терапия указанных психических расстройств требует компетенции и психиатра, и невролога. К сожалению, психиатры часто подходят к лечению этих больных точно так же, как и к любым другим психическим нарушениям, и назначают классические антипсихотические препараты (нейролептики), забывая, что имеют дело в данном случае с паркинсонизмом. Основной механизм действия нейролептиков состоит в блокаде DA-рецепторов в мозге. Данные рецепторы обладают определенной спецификой в разных отделах мозга. Классические же нейролептики (например, галоперидол), не обладая такой спецификой, блокируют DA-рецепторы в разных отделах мозга.

Естественно, при блокаде DA-рецепторов в лимбических структурах мозга (с их гиперчувствительностью связывают в настоящее время патогенез некоторых психозов) галоперидол купирует психотические проявления; блокада же DA-рецепторов в nigro-стриарной системе одновременно приводит к возникновению лекарственного паркинсонизма. В связи с этим всем классическим нейролептикам (галоперидолу, аминазину и другим) приписывают 2 кардинальных свойства: антипсихотическое и паркинсоногенное.

Таким образом, больной паркинсонизмом, имеющий психические нарушения, попадает в своеобраз-

ную ситуацию «ножниц», когда он одновременно нуждается в лечении прямо противоположными средствами, а любое из этих средств, взятое в отдельности, устраняя одно нарушение, неизбежно усугубляет другое. Назначая, например, галоперидол такому больному, врач действительно может купировать психотические проявления болезни, но достигает этого ценой тяжелейшего акинеза, приводящего пациента в состояние обездвиженности, из которого его часто нелегко вывести.

Выход из этой трудной ситуации иногда возможен опять же на путях компромиссного ее разрешения. Если без нейролептиков обойтись не удастся, то чрезвычайно важны выбор конкретного нейролептика и способ его дозирования.

В настоящее время психофармакология располагает большим набором нейролептиков. Все они различаются не только особенностями психотропного действия, но и способностью вызывать побочные экстрапирамидные симптомы. Существуют нейролептики с выраженной способностью к соответствующим нейролептическим осложнениям (галоперидол, аминазин и др.); у других же нейролептиков эта способность минимально выражена или вовсе отсутствует. К последним относят атипичные нейролептики, такие как тиаприд, клозапин (Лепонекс, Азалептин), оланзепин (Зипрекса) и другие. Эти препараты являются средствами выбора при лечении больных болезнью Паркинсона с психическими нарушениями.

Однако не следует сразу начинать лечение с этих препаратов. Скомпрометированность дофаминергических систем мозга при данном заболевании в идеале требует справиться с психическими расстройствами без применения нейролептиков вообще. В связи с этим сначала надлежит выяснить, какое из вводимых больному средств для лечения паркинсонизма «виновно» в провоцировании психических нарушений.

Как обычно, этот вопрос решается последовательной отменой (а ино-

гда и повторным назначением) всех лекарств, потенциально способных вызвать такие нарушения. После выяснения этого вопроса, опять же, необязательно полностью отменить соответствующее антипаркинсоническое средство. Нередко можно ограничиться снижением его дозы, чтобы добиться полного регресса психических нарушений.

Если снижение дозы не устраняет эти нарушения, то рекомендуется полностью отменить его на срок от 3 до 7 дней. При этом следует соблюдать осторожность, так как «лекарственные каникулы» безопасно применять только на ранних стадиях заболевания. На поздних стадиях отмена дофасодержащих препаратов сопряжена с риском развития так называемой острой акинезии. Если же и эта мера не дает ожидаемого эффекта, то остается последняя возможность – назначение нейролептиков, о которых говорилось выше. Основным принципом назначения нейролептиков остается стремление ограничиться минимальной дозой (разовой, суточной и общей кумулятивной), достаточной для купирования психических расстройств и поддержания их ремиссии. Необходимо постоянно помнить, что любая «лишняя» доза нейролептика крайне нежелательна для таких больных.

Иногда достаточно воздействовать на тревогу и страх, провоцирующие более грубые психические нарушения. Применение с этой целью транквилизаторов и антидепрессантов может предотвратить более серьезные психические расстройства у отдельных больных.

Лекарственные дискинезии (и сопутствующие флюктуации двигательного дефекта) представляют другую типичную и довольно трудную терапевтическую проблему.

Насильственные движения по своему рисунку могут быть хореическими, дистоническими, баллистическими, миоклоническими и смешанными, а также в виде стереотипий. В целом клинический спектр колебаний двигательного дефекта при длительном лечении леводопой изучен достаточно хорошо. Для их обозначения предло-

жен ряд названий, довольно точно отражающих суть наблюдаемого феномена («хорея на пике дозы», «дискинезия на пике дозы», «дистония в конце дозы», «дистония раннего утра» и т.д.).

Непроизвольные движения, вызванные леводопой, встречаются у 30-80% больных паркинсонизмом, длительно получающих дофасодержащие препараты. Иногда дискинезии причиняют лишь косметическое неудобство больному, но нередко они становятся настолько выраженными, что дезадаптируют больного в большей степени, чем проявления паркинсонизма.

Существует несколько классификаций лекарственных дискинезий при паркинсонизме, построенных на разных принципах. С клинической точки зрения удобна классификация, предусматривающая 3 основных варианта дискинезий: «дискинезии на пике дозы», «двухфазные дискинезии» и «дискинезии периода выключения».

«Дискинезии на пике дозы» (дискинезии периода включения, дискинезии on-периода). Этот вид дискинезий появляется, когда влияние отдельной дозы леводопы на симптомы паркинсонизма становится максимальным. «Дискинезия на пике дозы» – самый типичный вариант лекарственных дискинезий при паркинсонизме. Она уменьшается в состоянии покоя и релаксации и нарастает в ситуации стресса или при произвольных движениях.

Двухфазная дискинезия проявляется также хореическими, дистоническими или баллистическими движениями, а также гиперкинезами смешанного происхождения, возникающими в начале и в конце клинического эффекта леводопы. Они минимально выражены или отсутствуют тогда, когда у больного в наилучшем состоянии моторные функции. Дискинезия этого типа может становиться крайне мучительной. К тому же она иногда сопровождается вегетативными расстройствами вплоть до сердечной аритмии (описан даже смертельный исход при двухфазной дискинезии).

«Дистония off-периода» (дистония

периода «выключения») проявляется статичными дистоническими позами, формирующимися, как правило, в ногах, реже в мышцах туловища и рук. «Дистония периода выключения» возникает тогда, когда действие отдельной дозы дофасодержащего препарата начинает снижаться («дистония в конце дозы») или полностью исчерпало себя, что часто бывает ночью и проявляется «дистонией раннего утра». Последний феномен наблюдается при утреннем пробуждении, когда больной либо еще в постели, либо проснулся, но не успел принять первую дозу препарата. «Дистония раннего утра» проявляется только в ногах, легко провоцируется ходьбой и, как правило, сопровождается болью. Дистония периода «выключения» обычно более выражена на той стороне тела, где симптомы паркинсонизма преобладают, и иногда может сопровождаться миоклоническими подергиваниями, хореическими движениями или тремором.

Нечасто в качестве побочного эффекта длительного лечения леводопой встречается миоклонус. Иногда этот феномен заключается в усилении физиологических миоклоний во время сна. При этом пациент может просыпаться от сильного вздрагивания. Эти вздрагивания в ногах нередко приближаются по своей клинической феноменологии к синдрому «беспокойных ног» в его классическом варианте, который также описан в качестве побочного эффекта леводопы. Акатизия у больных болезнью Паркинсона может предшествовать дофатерапии, но чаще появляется в процессе такого лечения и иногда усиливается в ответ на каждую отдельную дозу леводопы. Стереотипии (например, кивательные движения головой) представляют редкое осложнение заместительной терапии и двигательным рисунком мало отличаются от стереотипий при психических заболеваниях или вызванных нейролептиками.

Флюктуации двигательного дефекта в процессе длительной заместительной терапии паркинсонизма нередко приобретают, как

уже говорилось, чисто гипокинетиическую окраску. К этой группе симптомов относят «акинезию раннего утра», двухфазную акинезию, «акинезию на пике дозы», а также нарастание гипокинезии при ослаблении лечебного эффекта отдельной дозы леводопы («wearing-off»). Клинические проявления гипокинетиических состояний ничем не отличаются от гипокинезии, не связанной с лечением, и могут затрагивать любые моторные функции, включая разнообразные движения в процессе самообслуживания, а также ходьбу, речь и письмо.

Перечисленные выше флюктуации двигательного дефекта относят к так называемым предсказуемым побочным явлениям, так как они связаны со временем введения препарата и поэтому могут быть скорректированы путем изменения этого времени. Однако у некоторых больных развиваются непредсказуемые колебания, не связанные со временем введения препарата, которые невозможно прогнозировать. К таким двигательным симптомам относят определенный (классический) вариант синдрома «включения-выключения» («on-off syndrome»), когда внезапно наступают и повторяются в случайном порядке состояния акинеза, резко сменяющиеся дискинезиями, а также феномен «jo-jo-ing». В последнем случае у больного появляются эпизоды ярко выраженного генерализованного гиперкинеза, напоминающего движения «чертика на ниточке»; они абсолютно непредсказуемы во времени и не зависят от режима введения лекарственных препаратов.

В настоящее время накапливаются клинические наблюдения, в которых, кроме двигательных колебаний, описывают и другие («не моторные») флюктуации:

- сенсорные нарушения (боли, парестезии, гипестезии);
- вегетативные нарушения (сосудистые, кардиальные, дыхательные, терморегуляционные, зрачковые, мочепузырные, желудочно-кишечные и др.);
- эмоционально-когнитивные нарушения (галлюцинации, тревога,

паника, страх, депрессия, маниакальное состояние, гиперсексуальность и др.).

Перечисленные выше нарушения обычно нарастают во время ослабления действия отдельной дозы препарата («немоторные» синдромы «off-периода») и иногда могут достигать труднопереносимой для больного выраженности; они уменьшаются или исчезают после введения очередной дозы препарата. Особенно эффективны препараты пролонгированного действия, из которых в настоящее время на российском рынке присутствует Мадопар® ГСС.

Как видно из таблицы, особняком стоит состояние, названное острой акинезией. Клинически оно похоже на «нейролептический злокачественный синдром», развивается чаще при внезапной отмене дофасодержащих препаратов и требует особой терапевтической тактики (инъекции сульфат амантадина, апоморфина, лечение коморбидных расстройств и осложнений, поддержание и коррекция витальных функций).

Лечебная коррекция указанных флюктуаций с дискинезиями зависит от их типа. Большинство лекарственных дискинезий возникают на высоте действия препарата, что объясняется избыточной стимуляцией гиперчувствительных DA-рецепторов («дискинезии на пике дозы»). Для преодоления «дискинезий на пике дозы» самым надежным считается уменьшение разовой дозы. Чтобы избежать при этом нарастания гипокинезии, необходимо сохранить суточную дозу на прежнем уровне. Таким образом, дробный прием малых доз является одним из простых способов предотвращения флюктуаций и дискинезий этого типа. По нашему опыту, первую утреннюю дозу лучше давать, не дробя таблетку, а все последующие дозы вводить в половинном размере, но с укороченными интервалами с целью поддержания эффекта первой дозы.

Для купирования «дискинезий на пике дозы» используют также ГАМК-ергические препараты типа клоназепама, реже привлекают

для этой цели вальпроат натрия в обычных среднесуточных дозах. Хороший лечебный эффект может дать тиаприд (нейролептик, применяемый для лечения различных дискинезий и редко дающий побочные эффекты). Чаще используется клозепин (Лепонекс, Азалептин), который способен устранять или уменьшать дискинезии, не усугубляя симптомы паркинсонизма. В случае дискинезий на пике дозы возможно также применение ботулотоксина, антагонистов глутамата; иногда прибегают к стереотаксическому вмешательству. Полезно подсказать больному, что в этой ситуации нежелателен прием леводопы натошак.

Другая лечебная тактика рекомендуется для уменьшения синдромов «off-периода». Последние весьма разнообразны: дистония «off-периода», гипокинезия «off-периода», боль «off-периода», императивные позывы к мочеиспусканию «off-периода», депрессия «off-периода», и др. Все эти побочные эффекты появляются в связи со снижением концентрации леводопы в плазме, основным принципом их коррекции становится пролонгирование лечебного эффекта дофасодержащего препарата. Для достижения указанной цели применяют агонисты DA-рецепторов (так как период их полужизни больше, чем у леводопы), селективные ингибиторы MAO-B и, наконец, пролонгированные препараты, содержащие леводопу. Речь идет в данном случае о Мадопаре ГСС (Madopar HBS). Как вспомогательные средства можно использовать холинолитики, бензодиазепины и другие препараты, применяемые для лечения различных форм дискинезий (в том числе и упомянутые выше атипичные нейролептики).

Двухфазные дискинезии редко удается устранить полностью. Чаще используют пролонгированный Мадопар®, ботулотоксин, хирургическое лечение.

«Дистония раннего утра» как крайний вариант дистонии «off-периода» труднее поддается коррекции. Этот синдром, как и «акинезия раннего утра», развивается на

фоне минимальной концентрации леводопы (перед первым утренним приемом препарата), поэтому их коррекция часто достигается введением дополнительной (вечерней или ночной) дозы или перераспределением прежней суточной дозы. Таким образом, чтобы последний прием препарата был максимально приближен к ночному сну или осуществлялся ночью при спонтанных пробуждениях больного. Здесь также показаны холинолитические препараты в малых или средних дозах, литий, баклофен, а также дофасодержащие препараты пролонгированного действия (Madopar HBS). Некоторые формы флюктуаций, протекающие с гипокинезией (утренняя гипокинезия, послеобеденная гипокинезия, внезапно наступившая дисфагия и т.п.) неплохо поддаются коррекции диспергируемым (быстродействующим) Мадопаром.

Еще одна проблема поздних стадий описывается в современной литературе как несостоятельность дозы. Этим термином обозначается эпизод, когда пациент не откликается («не дает ответа») на принятую дозу леводопы. Другой феномен – отсроченной дозы – отражает увеличенный интервал до начала действия введенной дозы. Обе эти ситуации часто связаны с плохим опорожнением желудка и могут быть преодолены введением растворимой формы леводопы. Реакцию организма на леводопу можно в какой-то мере контролировать, меняя время приема леводопы по отношению к пище. Дело в том, что леводопа адсорбируется только из тонкой кишки, и ее всасывание зависит от возможности и скорости прохождения через желудок. Поэтому прием леводопы после еды приводит к отсроченной и более слабой реакции по сравнению с введением препарата примерно за 20 минут до еды. При приеме до еды выше вероятность развития дискинезии пика дозы. Применение низкобелковой пищи на завтрак и обед с восполнением белка на ужин будет способствовать тому, что «off-периоды» будут возникать преимущественно в ночное время,

когда пациент сможет их перенести лучше.

Глобальный вывод, к которому пришло сегодня большинство исследователей дискинезий, сводится к тому, что лекарственные дискинезии легче предотвратить или отсрочить, чем преодолеть. Этим в значительной степени и объясняется тот небывалый интерес, который стали повсеместно проявлять по отношению к DA-агонистам. Благодаря некоторым своим свойствам они обладают очень важными преимуществами; в частности, они дают возможность отсрочить назначение леводопы на ранних стадиях болезни и в ряде случаев уменьшить дозу леводопы на поздних этапах заболевания. Реализация этих возможностей на практике действительно уменьшает риск появления лекарственных дискинезий.

Флюктуации симптомов могут иметь место и без дискинезий, последние обычно присоединяются к флюктуациям на очередном этапе течения заболевания. Но дискинезии, появившиеся на фоне флюктуаций, всегда строго определенным способом связаны с колебаниями моторного дефекта («моторного ответа»). Согласно господствующей точке зрения, их патогенез в целом связывают, как уже говорилось, с периодическим «пульсирующим» характером стимуляции DA-рецепторов в силу кратного введения леводопы в условиях нарастающей денервации стриатума и формирующейся денервационной гиперчувствительности постсинаптических DA-рецепторов. Придается также значение селективности DA-рецепторов, активируемых леводопой: не только D2, но и D1-рецепторов. Ключевым фактором в развитии моторных осложнений при лечении леводопой сегодня считается пульсирующая активация DA-рецепторов.

Отсюда следует, что для предотвращения основных моторных осложнений длительного лечения леводопой (феномена «истощения» и, следовательно, феномена «включения-выключения», а также дискинезий) необходимы прежде

всего дофаминергические препараты с более длительным периодом полужизни, при котором создаются условия не пульсирующей, а постоянной и непрерывной («физиологической») стимуляции постсинаптических DA-рецепторов.

Попытки создания таких препаратов предпринимались неоднократно (старые формы ингибиторов MAO, DA-агонисты, пролонгированные формы Мадопара и Накома, ингибиторы КОМТ и др.). Среди последних наиболее популярны на данный момент энтакапон (ингибитор КОМТ) и препарат, созданный на его основе, – Сталево (трехкомпонентный препарат, содержащий энтакапон, ингибитор дофадекарбоксилазы и леводопу в 3 разных вариантах ее дозы), а также новый ингибитор MAO B – разагилин (Азилект).

Здесь будет уместно отметить, наилучший результат лечения препаратом Сталево наблюдается при легкой и средней степени тяжести заболевания у больных с феноменом истощения дозы. У больных на поздних стадиях заболевания Сталево, как и все другие дофасодержащие препараты, становится относительно менее эффективным. Лечение Сталево может быть иницировано, как только становится клинически очевидным сокращение продолжительности действия отдельной дозы леводопы, не откладывая его назначение до последней стадии болезни. Что касается Азилекта, то в настоящее время накапливается опыт по его применению и объективной оценке его эффективности.

Самой типичной и трудной проблемой лечения поздних стадий является поиск компромисса между необходимостью преодоления гипокинезии и профилактикой или устранением дискинезий. Действительно, на поздних стадиях заболевания, вне зависимости от используемых препаратов, пациент и врач неизбежно сталкивается с дилеммой: требуемое увеличение дозы дофаминергических препаратов приводит к нарастанию дискинезии, а ее снижение – к увеличению гипокинезии («off-времени»). В этой

трудной ситуации ничего иного не остается, кроме как выбрать компромиссное решение, при котором для каждого больного индивидуально сбалансированы дискинезии и «off-время». При этом желательнее назначать меньшие дозы более часто. Рекомендуется подбирать дозу, которая является достаточной, чтобы «включить» пациента, не вызывая слишком тяжелой дискинезии. Время исчезновения эффекта определяет соответствующий интервал между введениями препарата. В идеале следующую дозу нужно вводить так, чтобы она вступала в силу, когда предыдущая доза начинает истощаться. Всегда полезно помнить, что более выраженное дезадаптирующее действие на самого больного оказывает паркинсоническая обездвиженность по сравнению с дискинезиями.

Преодоление проблем поздних стадий болезни Паркинсона затруднено еще тем обстоятельством, что многие из них обусловлены совершенно разными механизмами и не все они доступны для терапевтической коррекции. В основе, например, гипокинезии лежит прогрессирующий дефицит дофамина в мозге. Казалось бы, что введение дофасодержащих препаратов должно оказывать только положительный эффект. Но оказалось, что длительное введение дофаминиметиков при гемипаркинсонизме (через стадию гемипаркинсонизма проходят все больные с болезнью Паркинсона) снижает чувствительность рецепторов не только в пораженном, но и в интактном полушарии, что может неблагоприятно сказаться на гипокинетических проявлениях этого прогрессирующего заболевания.

Появление таких симптомов, как феномен «on-off», дискинезия, болезненные спазмы стопы (до лечения леводопой этих симптомов не бывает), имеет совершенно другой генез, а именно относительная избыточность дофамина (гиперчувствительность DA-рецепторов), препятствовать которой в этой ситуации очень трудно.

Приступы застывания, пропульсии и падения нередко выходят в клинической картине болезни

на первый план и почти не поддаются терапии. Дело в том, что эти симптомы, согласно современным представлениям, находятся не под дофаминергическим контролем (изменение доз дофаминомиметиков не влияет на их выраженность), а под контролем норадренергических механизмов мозга, вмешиваясь в которые с лечебной целью мы пока не можем, так как не располагаем эффективными лекарственными формами.

Некоторые психические нарушения, особенно деменция, и вегетативные расстройства могут быть связаны в большей степени с продолжающимся прогрессированием заболевания и вовлечением все новых и новых нейрональных систем головного и спинного мозга. Напомним, что патогенез болезни Паркинсона связан не только с дефицитом дофамина в мозге. Показано, что в реализации отдельных симптомов болезни Паркинсона могут также участвовать серотонинергические, норадренергические, ГАМК-ергические, холинергические и пептидергические биохимические системы, для коррекции которых пока еще мало терапевтических возможностей.

Симптомы, рефрактерные к леводопе:

- постуральные нарушения (дисбазия, фризинг, падения);
- нарушения речи;
- психические нарушения (деменция, депрессия);
- нарушения сна;
- симптомы периферической вегетативной недостаточности, включая запоры, сексуальную дисфункцию, пузырьные нарушения и другие;
- сенсорные феномены.

Перечисленные симптомы не откликаются на леводопу, что уже само по себе говорит о том, что в их основе лежит не дофаминергическая, а иная медиаторная недостаточность.

Говоря о поздних стадиях болезни Паркинсона, мы должны вновь указать на некоторые, ставшие уже классическими, препараты фирмы Hoffmann La-Roche. Речь идет прежде всего о стандартном Мадопаре

125, 250, который заслуженно считается одним из лучших антипаркинсонических препаратов («стандарт лечения»), быстрорастворимом (Мадопар® диспергируемый) и пролонгированном (Мадопар® ГСС) Мадопаре. Оба последних препарата содержат по 125 мг Мадопара. Основные преимущества первой формы (Мадопар® Ds) заключаются в его способности уменьшать латентное время «он-периода», не снижая длительность «оп». Быстрорастворимый Мадопар® действует примерно в 2 раза быстрее обычного (стандартного) Мадопара за счет ускоренного всасывания; при этом длительность его клинического эффекта остается такой же, как у стандартного Мадопара. Поэтому основными показаниями к назначению быстродействующего Мадопара являются:

- ситуации, при которых имеет место задержка по каким то причинам наступления фазы «оп» (например, утренняя акинезия или послеобеденная акинезия);
- дисфагия в «оп-периоде»;
- необходимость быстрого купирования неожиданно наступившего «off-периода»;
- в качестве фармакологического нагрузочного теста.

Необходимо отметить, что Мадопар® Ds хорошо сочетается с пролонгированным Мадопаром ГСС (если возникают показания для их совместного применения).

Преимущества другой (пролонгированной) формы связаны с тем, что Мадопар® ГСС: увеличивает общее суточное время «оп», уменьшает число фаз «off», обладает менее переменными и более предсказуемыми эффектами, ему свойственна лучшая переносимость и мягкое действие.

Известным недостатком Мадопара ГСС является более низкая биодоступность препарата в организме. Поэтому для достижения равнозначного с леводопой эффекта рекомендуют назначать Мадопар® ГСС в дозе на 40-50% более высокой, чем изолированной леводопы, что и превратилось в основной лимитирующий фактор его применения в дневное время. Безусловным

показанием к назначению этого препарата в настоящее время являются трудно курабельные ночные проблемы (повороты в постели, вставания для мочеиспускания и т.п.). Среди прочих антипаркинсонических препаратов стандартный Мадопар® продолжает оставаться основной формой лечения прогрессирующей болезни Паркинсона.

Наком – другой дофасодержащий препарат – обладает такими же свойствами, но выпускается, к сожалению, лишь в одной лекарственной форме и в этом плане существенно уступает Мадопару.

Все упомянутые дофасодержащие формы Мадопара могут хорошо сочетаться друг с другом. Наиболее популярная на данный момент схема лечения заключается в назначении быстродействующего Мадопара утром, стандартного Мадопара – днем и пролонгированного – на ночь. Правило заключается в том, что любое изменение в схеме лечения больного должно быть осуществлено по возможности с минимальным повышением суточной дозы леводопы. Любое повышение суточной дозы леводопы должно быть мотивировано соответствующими клиническими проявлениями и допустимо лишь при отсутствии других возможностей оказания помощи.

Таким образом, современные трудности терапии болезни Паркинсона связаны, как видно из вышеизложенного, в основном с применением дофаминергических средств. Что касается нейропротекции, то она более актуальна на ранних стадиях этого заболевания, хотя находит ограниченное применение и на стадии прогрессирующего паркинсонизма. Применяют препараты, улучшающие митохондриальные функции (коэнзим Q); разагилин и другие ингибиторы MAO-B; антагонисты NMDA-рецепторов (амантадины); новые DA-агонисты, в том числе применяемые трансдермально и др. Проблема в том, что мы вообще не располагаем в настоящее время достаточно эффективными методами нейропротекции. ➡

Дополнительная симптоматическая терапия, напротив, широко используется на всех этапах болезни, особенно на поздних. Как уже говорилось выше, помимо основных двигательных проявлений паркинсонизма, у некоторых пациентов на первый план в клинической картине могут выходить другие симптомы, требующие дополнительной симптоматической терапии:

- депрессия;
- симптомы периферической вегетативной недостаточности;
- дизартрия;
- расстройства поведения, связанные с быстрым сном;
- сиалорея;
- пароксизмы профузного гипергидроза;
- тремор действия;
- дневная сонливость;
- болевой синдром;
- инсомния;
- запоры;
- поструральные нарушения и падения;
- синдром беспокойных ног.

Лечение указанных нарушений осуществляется с применением традиционной симптоматической терапии. Так, депрессия чаще всего требует назначения трициклических антидепрессантов (если отсутствуют противопоказания) или ингибиторов обратного захвата серотонина. За рубежом с этой целью используют также электроконвульсивную терапию, которая обладает также и антипаркинсоническим действием.

Деменция требует немедленной отмены антихолинэргических средств. Антихолинэстеразные препараты не противопоказаны такого рода пациентам. Однако их эффективность оставляет желать лучшего.

Уменьшение дизартрии достигается клоназепамом и логопедическими приемами. Иногда полезна коррекция антипаркинсонической терапии.

Избыточное слюноотечение можно преодолеть холинолитиками (но они менее эффективны), ботулотоксином, перевязкой слюноотделительного протока, пересечением *chorda tympany*. Описан лечебный

эффект радиационного облучения слюнных желез.

Тремор действия, в отличие от паркинсонического тремора покоя, лучше откликается на β-адреноблокаторы, гексамидин и клоназепам.

Запоры рекомендуют преодолевать назначением цизаприда, который стимулирует перистальтику, а также форлакса, который не метаболизируется, безопасен и не имеет побочных эффектов. При усилении запоров возможна временная комбинация нескольких средств (например, препараты сенны, вазелиновое масло, форлакс, смягчающие свечи, обильное питье, увеличение объема принимаемой пищи, клизмы и т.д.).

Болевой синдром нередко уменьшается под влиянием дофаминсодержащих препаратов, нестероидных противовоспалительных средств и иногда миорелаксантов.

Синдром беспокойных ног, в зависимости от его генеза, откликается на препараты леводопы, DA-агонистов или клоназепама.

Нарушения поведения, связанные с быстрым сном, поддаются коррекции клоназепамом. Желательна верификация этого синдрома полиграфической регистрацией ночного сна и видеомониторингом.

Профузный гипергидроз может потребовать назначения β-адреноблокаторов, холинолитиков или ботулотоксина.

Нарушения сна требуют уточнения их природы, оптимизации антипаркинсонической терапии, обучения пациента правилам гигиены сна, включения в схему лечения дополнительных лекарственных средств.

Симптомы периферической вегетативной недостаточности в зависимости от их типа (ортостатическая гипотензия, пузырьные нарушения, нарушения сексуальных функций и т.д.) пытаются уменьшить с помощью традиционных в таких случаях рекомендаций, широко обсуждаемых в литературе. Так, ортостатическая гипотензия может уменьшиться под влиянием мидодрина, фторсодержащих синтетических кортикостероидов;

с осторожностью (в связи с гиперчувствительностью) используют α-адреномиметики. Показаны β-адреноблокаторы, кофеин, богатая солью диета и другие средства. Расстройства мочеиспускания могут иметь разное или смешанное происхождение (аденома простаты, ятрогенные нарушения мочеиспускания, периферическая вегетативная недостаточность). Адекватная терапия возможна лишь при уточнении их природы.

В настоящее время разработаны и апробированы разнообразные нелекарственные подходы к лечению и реабилитации больных на ранних стадиях и на этапе прогрессирующего паркинсонизма. Некоторые из этих рекомендаций применимы и на поздних стадиях болезни Паркинсона. Для этих целей используют такие методы, как модификация диеты, фототерапия, депривация сна, электросудорожная терапия, транскраниальная магнитная стимуляция, разнообразные программы по использованию физической активности, хирургическое лечение, в том числе глубокая стимуляция мозга, психотерапия, методы «модификации окружающей среды в целях безопасности и комфорта» и другие. Эти методы получают все большее распространение и заслуживают отдельного обзора.

Необходимо также помнить, что поздние стадии этого заболевания становятся тяжелым бременем не только для самого пациента, но и для его ближайших родственников, у которых нередко появляются те или иные симптомы дезадаптации, требующие терапевтической, иногда специализированной помощи. Это важное обстоятельство необходимо учитывать при проведении реабилитационных мероприятий в семье такого больного.

Что касается нефармакологического подхода к лечению (социальная поддержка и психотерапия; советы по режиму двигательной активности и профессиональной деятельности; характеру питания и т.д.), то оно уместно на всех стадиях этого заболевания, а некоторые из нефармакологических подходов

могут применяться и на самых ранних его этапах. Важно разъяснить больному, что ему одинаково нежелательны как избыточная физическая активность, так и чрезмерное избегание ее. Оптимальным будет для него сохранение на прежнем уровне того режима двигательной активности (впрочем, как и психической), к которой он привык. Сохранение привычного темпа жизни и тех стереотипов, которые были ему свойственны до болезни, и стремление удержать свою активность на прежнем уровне – вот та стратегия, которой должен придерживаться пациент.

Лечение различных проявлений болезни Паркинсона может потребовать привлечения терапевта, психолога, психотерапевта, логопеда и врачей других специальностей. Их усилия могут способствовать более эффективному лечению, улучшению качества жизни и иногда – снижению дозы некоторых лекарственных антипаркинсонических средств.

Нейропротекция на ранних этапах заболевания стратегически, безусловно, более важна, чем на поздних его стадиях. К сожалению, препаратов этой группы с доказанной эффективностью пока не создано, и перспективы лечения болезни Паркинсона во многом будут зависеть от успешного решения этой проблемы.

Тем не менее дополнительная фармакотерапия недофаминергическими средствами, включая препараты с предполагаемыми нейропротекторными свойствами, антиглутаматные (NMDA-антагонисты) и антиапоптозные средства, антиоксиданты, средства, улучшающие метаболизм в мозге, нейротрофические факторы, иммуномодуляторы, рекомендуют проводить регулярными повторными курсами как вспомогательную, но стратегиче-

ски важную лекарственную терапию. По данным литературы среди препаратов указанных групп чаще других упоминаются амантадины, рилузол, ремацемид, коэнзим-Q, DA-агонисты, токоферол и другие. И хотя многие представители этих фармакологических групп препаратов по своей эффективности оставляют желать лучшего, именно с ними связывают перспективы более успешной терапии болезни Паркинсона в будущем.

При лечении сопутствующих, в том числе соматических, заболеваний больному нежелательно назначение препаратов с нейролептическими свойствами и требуют осторожности блокаторы кальциевых каналов.

Ранние побочные эффекты дофаминергических средств (тошнота, рвота, анорексия, ортостатическая гипотензия, реж – другие симптомы) преодолеваются изменением (снижением) рекомендованной дозы, советами по диете, реж – сменой препарата или назначением дополнительных лекарственных препаратов. Как правило, ранние побочные эффекты не столь трудны для коррекции, как поздние побочные эффекты, и в большинстве случаев удается адаптировать к ним пациента, не прибегая к отмене антипаркинсонического средства. Некоторые проблемы, свойственные более поздним стадиям заболевания (запоры, болевой синдром, нарушения поведения в быстром сне, нейрогенный мочевого пузыря и многие другие), нередко появляются в начале заболевания и требуют активного симптоматического лечения.


Вопросы хирургического лечения болезни Паркинсона с применением конструктивных и деструктивных методов редко становятся актуальными на ранних ее стадиях и чаще всего обсуждаются на бо-

лее поздних этапах, когда фармакотерапия перестает справляться с возложенными на нее задачами и теряет свою эффективность. Тем не менее дрожательные формы болезни Паркинсона, в случае низкой эффективности фармакотерапии, предпочтительнее оперировать в более ранние сроки и в молодом возрасте, пока не появились соматические противопоказания к операции.

Наилучшие результаты оперативного лечения наблюдаются при дрожательной форме синдрома паркинсонизма. Применяют стереотаксическую деструкцию вентролатерального ядра таламуса или субталамического ядра, а также ставшую очень популярной глубокую стимуляцию мозга. При выраженном акинетико-ригидном синдроме более показана паллидотомия, а также глубокая стимуляция бледного шара или субталамического ядра.

Эффективность различных методов хирургического лечения, частота осложнений и вопросы последующей терапии подробно рассматриваются в специальной литературе и требуют отдельного обсуждения.

Трансплантация эмбриональных мезенцефальных дофаминсодержащих клеток для лечения болезни Паркинсона, так же как и терапия стволовыми клетками, в настоящее время находится на стадии экспериментального изучения.

Необходимо еще раз подчеркнуть, что все пациенты с болезнью Паркинсона нуждаются в адекватной психотерапии (у каждого второго пациента развивается депрессия) и социальной поддержке, организации специальных обществ и интернет-сайтов, которых уже достаточно много в англоязычном Интернете и где они могут получить ответы на свои вопросы. 

Литература

1. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М.: МЕДпресс, 1999; с. 416.
2. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М.: Orion Pharma. 2006; с. 256.
3. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Гехт А.Б.. Клинические рекомендации. Неврология и нейрохирургия. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007; с. 41-81.
4. Яхно Н., Штульман Д.Р. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2003; с. 76-96.
5. Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С. Экстрапирамидные расстройства. М.: МЕДпресс-информ, 2002; с. 606.
6. Jankovic J., Tolosa E., Lippincot W. Parkinson's disease and movement disorders // Fourth ed., editors. 2002; 721.
7. Waters CH. H. Diagnosis and management of Parkinson's disease. Fifth ed. Professional Communications Inc. 2006; 297.
8. Hauser R. Parkinson's disease. Questions and answer. 5 ed. Merit publishing internat. 2006; 278.