



Особенности клинического течения и медикаментозной терапии болезни Паркинсона на поздних стадиях заболевания

Согласно современным представлениям, болезнь Паркинсона (БП) рассматривают как хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, преимущественно связанное с дегенерацией дофаминергических нейронов черной субстанции, накоплением в них белка α -синуклеина и образованием особых внутриклеточных включений – телец Леви. БП проявляется сочетанием гипокинезии с ригидностью, а также тремором покоя и постуральной неустойчивостью, которые сочетаются с широким спектром немоторных проявлений – вегетативных, сенсорных и др. [1, 2, 9, 30].

В лечении БП можно выделить три основных направления:

- нейропротективную/нейрорепаративную терапию, цель которой – замедлить или приостановить дегенерацию нейронов головного мозга, и, с другой стороны, восстановить функционирование поврежденных отделов мозга;
- симптоматическую/патогенетическую терапию, позволяющую уменьшить основные симптомы заболевания за счет коррекции возникающего в мозге нейрохимического и нейрофизиологического дисбаланса;
- физическую и социально-психологическую реабилитацию.

В последние годы экспериментальные и клинические испытания прошли несколько десятков средств, потенциально способных влиять на различные стадии нейродегенеративного каскада, который ведет к гибели дофаминергических нейронов (окислительный стресс, митохондриальная

дисфункция, токсическое действие глутамата, нарушение гомеостаза кальция, воспаление, агрегация белков, апоптоз), а именно антиоксиданты, антагонисты глутамата, блокаторы кальциевых каналов, противовоспалительные средства, трофические факторы и т. д. К сожалению, пока реальную нейропротекторную функцию данных препаратов доказать не удалось. Обнадешивающие результаты получены при исследовании коэнзима Q_{10} , агонистов дофаминовых рецепторов (АДР) (прамипексол) и ингибитора МАО-В разагилина, однако их нейрорепаративный потенциал еще предстоит доказать в долговременных масштабных исследованиях. Первые успехи получены в разработке методов генетической терапии, весьма перспективны экспериментальные работы по применению клеточных технологий, но до внедрения этих методов в клиническую практику пока далеко.

В связи с этим в настоящее время лечение проводят, ориентируясь главным образом на симптоматический эффект противопаркинсонических препаратов. Тем не менее, современные противопаркинсонические средства, хотя и не останавливают прогрессирование заболевания, способны при рациональном использовании существенно ослабить его основные симптомы, поддержать мобильность и активную жизнедеятельность больных в течение многих лет и увеличить их выживаемость. Поскольку симптоматическое лечение БП основана на коррекции нейрохимического дисбаланса в базальных ганглиях, такую фармакотерапию можно считать также патогенетической. К тому же, как

Таблица 1. Основные проблемы терапии на поздних стадиях БП

Ятрогенные осложнения	Неятрогенные осложнения
Снижение эффективности дофаминергической терапии	Аксиальные постуральные нарушения
Снижение порога появления побочных эффектов	Расстройства сфинктеров
Флуктуации немоторных симптомов	Дизартрия
Психические нарушения	Когнитивные и аффективные нарушения
	Периферическая вегетативная недостаточность

показывает ряд исследований, ранняя коррекция нейрхимического и нейрофизиологического дисбаланса может оказывать долгосрочное стабилизирующее действие на течение заболевания, что, возможно, объясняется поддержанием механизмов компенсации [7, 8, 19].

Независимо от характера течения заболевания, в процессе его прогрессирования и лечения обязательно наступает этап постепенной трансформации клинической картины. Он характеризуется не только нарастанием уже присутствующих и хорошо известных больному нарушений, но и появлением новых симптомов, многие из которых трудно поддаются терапии, и, в то же время, оказывают чрезвычайно сильное стрессорное воздействие на пациента. Указанная отрицательная динамика клинических проявлений выражается еще и в том, что с течением времени изменяется привычный эффект леводопы, а среди нарастающих клинических проявлений все более заметными становятся так называемые недофаминергические симптомы [20, 24, 25, 26]. Изменение реакции на леводопу проявляется двояким образом. С одной стороны, постепенно прекращается время действия каждой отдельной дозы леводопы, что и лежит в основе известного феномена флуктуации симптомов и падения эффективности терапии. С другой, появляются и нарастают лекарственные дискинезии, в основе которых лежит формирование гиперчувствительности дофаминовых рецепторов [16, 18].

Повторное введение леводопы обуславливает периодическую («пульсирующую») стимуляцию рецепторов, что в условиях их гиперчувствительности приводит к возникновению периодических дискинезий.

Усиление прежних симптомов и появление новых ятрогенных и неятрогенных проявлений прогрессирующего заболевания создают сложную картину патоморфоза БП, отдельные компоненты которой имеют принципиально разное происхождение и требуют дифференцированного терапевтического подхода, что существенно усложняет ведение больных (табл. 1).

Снижение эффективности терапии проявляется весьма характерным образом. Если в начале лечения больной ощущает равномерное улучшение 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 «изнашивания» – wearing off). В связи с этим больному «не хватает» длительности действия препарата: перед каждым следующим приемом он ощущает резкое ухудшение самочувствия, во время которого возвращаются симптомы паркинсонизма. И если в начале лечения эффект препаратов был вполне стабильным в течение всего дня, то в дальнейшем он становится флюктуирующим и фрагментарным. Формируется феномен «включения – выключения» («on-off»). Чтобы уменьшить эти колебания самочувствия и поддержать эффект терапии на желаемом уровне, больной рано или поздно начинает сокращать интервалы между приемами препарата. Такая тактика в конце концов вынуждает его повышать суточную дозу препарата, что, в свою очередь, запускает порочный круг, порождающий новые проблемы, многие из которых становятся трудно преодолимыми.

Фактические возможности преодолеть эту ситуацию весьма ограничены. 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 возникновение феномена изнашивания. Альтернативным подходом может стать добавление в схему лечения ингибитора катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ), назначение пролонгированных форм леводопы, АДР или ингибиторов МАО-В.

Причины постепенного снижения эффективности дофаминергической терапии по мере прогрессирования заболевания весьма неоднозначны. Считают, что оставшиеся сохранными пресинаптические нигростриарные нейроны образуют и высвобождают повышенное количество дофамина, ввиду чего постсинаптические рецепторы становятся гиперчувствительными к дофамину, и благодаря этим изменениям поддерживается функциональная активность синапса. Постоянное введение леводопы может нарушать указанные компенсаторные механизмы, и, вызывая феномен десенситизации, является одной из возможных причин, снижающих эффективность лечения [26-29].

Кроме того, значения имеют конкурентные взаимоотношения между леводопой и другими аминокислотами за транспорт в кишечнике и перенос через гематоэнцефалический барьер. Таким образом, снижение клинических эффектов леводопы объясняется изменениями не только реактивности рецепторов, но также в кинетике доставляемого к рецепторам дофамина [27, 31].

Нежелательные эффекты длительной терапии препаратами леводопы

При длительной терапии препаратами леводопы практически неизбежно у подавляющего большинства больных БП развиваются колебания эффекта – моторные флуктуации и избыточные, насильственные движения – дискинезии. Моторные флуктуации

Таблица 2. Варианты моторных флуктуаций

Основные варианты	Краткая характеристика
Феномен «истощения конца дозы»	Снижение продолжительности эффекта разовой дозы леводопы с плавным предсказуемым нарастанием моторных и немоторных симптомов к моменту приема очередной дозы
Феномен «включения – выключения»	Резкий переход от состояния относительного благополучия (на фоне действия леводопы) к обездвиженности
Отсроченное «включение – выключение»	Увеличение латентного периода начала действия принятой дозы леводопы (обычно > 60 мин.)
Отсутствие «включения»	Эпизодическое отсутствие ожидаемого эффекта принятой дозы леводопы
Неравномерное действие леводопы в течение дня	Неодинаковая эффективность равных доз леводопы, принятых в разное время дня
Ухудшение после приема леводопы	Наращение симптомов паркинсонизма вскоре после принятия очередной дозы леводопы
Феномен «йо-йоинг»	Хаотичные быстрые колебания состояния пациента между избыточной двигательной активностью и обездвиженностью, обычно не имеющих временной связи с приемом леводопы

развиваются не только в связи с приемом леводопы, но и у тех пациентов, которые длительно принимают АДР короткого действия.

Моторные флуктуации

Несмотря на короткий период полужизни леводопы в крови (около 60 минут), ее эффект при первоначальном трехкратном применении в течение суток остается стабильным (период «медового месяца»). Однако через несколько лет появляются колебания эффекта леводопы в течение дня, которые обозначают как моторные флуктуации (табл. 2).

Немоторные флуктуации

Практически у всех пациентов с моторными флуктуациями наблюдаются колебания одного или нескольких немоторных симптомов, связанных с различными фазами действия препаратов леводопы. Немоторные флуктуации могут проявляться тремя группами симптомов:

- вегетативными (тахикардия и сердцебиение, одышка, дискомфорт в грудной клетке или брюшной полости, потоотделение, императивное мочеиспускание, ощущение жара или холода);
- психическими (тревога, депрессия, дисфория, беспокойство, спутанность сознания, замедление мышления, апатия, психические расстройства, усталость);
- сенсорными (парестезии, онемение, боль).

Большинство этих симптомов появляются или усиливаются в период «выключения» и улучшаются/

Таблица 3. Основные варианты лекарственных дискинезий

Тип дискинезии	Клинические проявления
Дискинезии «пика дозы»	Быстрые хореоформные или дистонические движения, обычно более выраженные в верхней половине тела, возникающие на фоне максимального действия принятой дозы леводопы
Дискинезии периода «выключения»	Медленные дистонические, часто болезненные движения, обычно в нижней половине тела, возникающие на фоне ослабления или прекращения действия принятой дозы леводопы
Двухфазные дискинезии	Быстрые размашистые (баллистические) движения, обычно в нижних конечностях, возникающие в фазе начала и прекращения действия принятой дозы леводопы

проходят с наступлением «включения». Однако некоторые симптомы, наоборот, наблюдаются в период «включения», например гипоманиакальное состояние, эйфория, навязчивые состояния, гиперсексуальность. Иногда немоторные флуктуации предшествуют появлению моторных. У больных с феноменом «включения – выключения» немоторная симптоматика может появляться в переходной фазе от одного периода к другому и иногда служит предвестником его наступления. Более четверти пациентов утверждают, что немоторные флуктуации оказывают на их состояние более неблагоприятное влияние, чем колебания выраженности моторных симптомов [19, 20].

Дискинезии

Через 5-7 лет лечения препаратами леводопы у 50-70% больных выявляются дискинезии, которые могут возникать в различные фазы действия леводопы (табл. 3).

Со временем течения заболевания дискинезии могут нарастать и в большей степени нарушать дневную активность пациента, чем собственно паркинсонические симптомы.

Снижение порога развития дискинезий связывают с изменением состояния постсинаптических дофаминовых рецепторов и активности проекционных стриарных нейронов в результате пульсирующей дофаминергической стимуляции. По-видимому, важное значение имеет одновременная стимуляция D_1 - и D_2 -рецепторов – это одно из возможных объяснений высокой частоты дискинезий при приеме леводопы, воздействующей на оба типа рецепторов, и редкости дискинезий при приеме АДР, избирательно действующих на D_2 -рецепторы (немаловажную роль играет и более длительная, тоническая стимуляция, обеспечиваемая агонистами). Определенное значение в развитии дискинезии может иметь и дисфункция недофаминергических систем, прежде всего глутаматергической, что подтверждается эффективностью блокатора NMDA-рецепторов амантадина при дискинезиях [18, 24, 25].

Таблица 4. Коррекция моторных флуктуаций

Тип флуктуации	Меры коррекции
Феномен «истощения конца дозы»	Увеличение числа приемов леводопы (при сохранении суточной дозы) Переход на прием препаратов леводопы пролонгированного действия Добавление ингибитора КОМТ (переход на сталево) Добавление или замена АДР Добавление или замена ингибитора MAO-B Добавление амантадина Оптимизация всасывания леводопы
Феномен «включения – выключения»	Добавление или замена АДР Добавление ингибитора КОМТ Добавление или замена ингибитора MAO-B Добавление амантадина Прием леводопы в растворенном виде Нейрохирургическое лечение
Замедленное начало действия, отсутствие «включения»	Оптимизация всасывания леводопы (прием не позже чем за 1 час до еды и не ранее чем через 2 часа после, изменение диеты с приемом белковой пищи в вечернее время, прием антацидов, леводопы в растворенном виде, леводопы вместе с препаратами аскорбиновой кислоты)
Феномен «застывания»	Обучение приемам преодоления застываний, тренинг ходьбы и постуральной устойчивости Повышение или снижение дозы леводопы Добавление или замена ингибитора MAO-B Добавление или замена АДР (иногда со снижением дозы леводопы) Добавление амантадина Нейрохирургическое лечение

Коррекция моторных флуктуаций и дискинезий

Коррекция моторных флуктуаций и дискинезий требует четкого представления о динамике моторных и немоторных проявлений БП в течение суток, их связи с приемом леводопы и фазами ее действия. Для этого больным предлагают вести специальный дневник. Опросники для пациентов позволяют более точно диагностировать моторные и немоторные флуктуации [26, 30].

Лечение моторных флуктуаций

При появлении у больного моторных флуктуаций применяют три основных правила:

- изменение схемы назначения леводопы (изменение дозы и кратности приема, использование препаратов леводопы с замедленным высвобождением);

Таблица 5. Коррекция лекарственных дискинезий при БП

Тип дискинезии	Меры коррекции
Дискинезия «пика дозы»	Снижение разовой дозы леводопы с увеличением числа ее приемов и использование препаратов леводопы вместе с пищей Снижение дозы или отмена препаратов, способных усиливать дискинезии (холинолитики, селегилин) Добавление амантадина Добавление АДР (со снижением дозы леводопы) Добавление антидискинетических средств (при хореоформном гиперкинезе – клоназепама, клозапина, флуоксетина, миртазапина, леветирацетама; при дистонии – клоназепама, баклофена, холинолитика; при акатизии – β-блокатора, бензодиазепинов, налтрексона) Нейрохирургическое вмешательство Интрадуоденальное введение дуодопы
Дискинезия периода «выключения»	Меры, направленные на коррекцию феномена «истощения конца дозы» леводопы Прием пролонгированных форм препаратов леводопы Добавление ингибитора КОМТ Добавление АДР Прием леводопы в растворенном виде Добавление холинолитиков, клоназепама, баклофена или тизанидина Локальное введение ботулотоксина А

- назначение препаратов, удлиняющих действие разовой дозы леводопы (ингибиторы КОМТ, MAO-B);
- добавление других противопаркинсонических препаратов, способных уменьшить выраженность симптомов паркинсонизма в период ослабления действия препарата леводопы (АДР, амантадина).

Масштабных прямых сравнительных исследований эффективности препаратов различных групп при коррекции моторных флуктуаций не проводилось, что затрудняет их выбор. Недавно проводимый кокрановский метаанализ исследований по оценке эффективности препаратов, используемых для коррекции моторных флуктуаций, показал преимущества АДР над ингибиторами КОМТ и ингибиторами MAO-B по всем оцениваемым показателям.

Подходы к коррекции различных вариантов моторных флуктуаций подытожены в таблице 4.

При неэффективности указанных выше мер вариантами выбора могут стать электростимуляция глубинных структур через имплантированные электроды, интрадуоденальное (через гастростому) введение геля леводопы/карбидопы (дуодопы), подкожная инфузия апоморфина через ежедневно устанавливаемую помпу [31].

Лечение дискинезий

Коррекция дискинезий зависит от индивидуальной чувствительности пациента к транспорту разовой дозы препарата леводопы. В таблице 5 представлены варианты выбора лекарственных средств для

терапевтического воздействия на дискинезии «пика дозы» и периода «выключения».

Проблемы лечения поздних стадий БП

Еще одной проблемой поздних стадий БП является так называемая несостоятельность дозы. Этим термином обозначают случаи, когда отсутствует эффект от принятой дозы леводопы. Феномен «отсроченной дозы» – увеличение интервала до начала действия введенной дозы. Оба феномена часто связаны с плохим опорожнением желудка и могут быть устранены введением растворимой формы леводопы. Реакцию организма на леводопу можно в какой-то мере контролировать, меняя время приема препарата по отношению к пище. Леводопа адсорбируется только из тонкой кишки, и ее всасывание зависит от скорости прохождения через желудок [29, 30]. Прием леводопы после употребления пищи вызывает отсроченную и более слабую реакцию (по сравнению с приемом препарата за 20 минут до еды).

Наиболее типичной и трудной проблемой лечения поздних стадий БП является поиск компромисса между необходимостью преодоления гипокинезии и профилактикой или устранением дискинезий. Действительно, вна поздних стадиях заболевания, независимо от используемых препаратов, неизбежно возникает проблема: требующееся увеличение дозы леводопы приводит к нарастанию дискинезии, а ее снижение – к увеличению гипокинезии. В этой сложной ситуации необходимо достичь оптимального для каждого больного баланса между дискинезиями и периодом выключения. В большинстве случаев более выраженное дезадаптирующее действие на пациента оказывает обездвиженность, а не дискинезии.

Сложности, возникающие на поздних стадиях БП, обусловлены разными механизмами, часть которых не поддается терапевтической коррекции. В основе, например, гипокинезии лежит прогрессирующий дефицит дофамина в мозге. Теоретически применение дофаминомиметиков должно оказывать только положительный эффект. Тем не менее, оказалось, что их длительное введение при гемипаркинсонизме снижает чувствительность рецепторов не только в пораженном, но и в интактном полушарии, что может неблагоприятно сказаться на гипокинетических проявлениях этого прогрессирующего заболевания [26,28, 30].

Некоторые психические нарушения, особенно деменция, и вегетативные расстройства могут быть связаны в большей степени с продолжающимся прогрессированием патологии и вовлечением все новых нейронных систем головного и спинного мозга [2, 9]. Показано, что в реализации отдельных симптомов БП могут также участвовать серотонинергические, норадренергические, ГАМК-ергические, холинергические и пептидергические биохимические системы, возможности коррекции которых пока весьма ограничены [20, 28]. В частности, к таким симптомам относятся поструральные нарушения (дисбазия, падения), расстройства речи, психические заболевания (деменция, депрессия), нарушение сна, периферическая вегетативная недостаточность, сенсорные феномены и др.

Литература

1. Болезнь Паркинсона (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика) / Г.Н. Крыжановский, И.Н. Карабань, С.В. Магаева [и др.]. – М.: Медицина, 2002. – 335 с.
2. Голубев В.Л. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма / В.Л. Голубев., Я.И. Левин, А.М. Вейн. – М.: МЕДпресс, 1999. – 416 с.
3. Деменция: руководство для врачей / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров, А.Б. Локшина [и др.]. – М.: Медпресс-информ, 2010. – 264 с.
4. Карабань Н.В. Комплексна патогенетична терапія хвороби Паркінсона (клінічні, діагностичні, медико-соціальні аспекти) / Н. В. Карабань. – Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук. – Київ, 2007. – 33 с.
5. Левин О.С. Психические расстройства при болезни Паркинсона и их коррекция / О.С. Левин // Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению / ред. В.Н. Шток, И.А. Иванова-Смоленская, О.С. Левин. – М.: Медпресс-информ, 2002. – С.125-151.
6. Маньковский Н.Б. Особенности клинического течения и фармакотерапии болезни Паркинсона на разных этапах развития заболевания / Н.Б. Маньковский, Н.В. Карабань // Междунар. мед. журнал. – 2005. – Т. 11, № 4. – С. 47-51.
7. Маньковский Н. Б. Сосудистый паркинсонизм / Н.Б. Маньковский, А.Б. Вайншток, Л.И. Олейник. – К.: Здоров'я, 1982. – 208 с.
8. Фролькис В.В. Старение и увеличение продолжительности жизни / В.В. Фролькис. – Л.: Наука, 1988. – 239 с.
9. Шток В.Н. Болезнь Паркинсона / В.Н. Шток, Н. В. Федорова // Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению / ред. В.Н. Шток, И.А. Иванова-Смоленская, О.С. Левин. – М.: Медпресс-информ, 2002. – С. 87-124.
10. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases / A.J. Hughes, S.E. Daniel, L. Kilford, A.J. Lees // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 1992. – Vol. 55, № 3. – P.181-184.
11. Association between amantadine and the onset of dementia in Parkinson's disease / R. Inzelberg, V. Bonuccelli, E. Schechtman [et al.] // Mov Disord. – 2006. – Vol. 21, № 9. – P.1375-1379.
12. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson's disease: a randomized controlled trial / F.M. Weaver, K. Follett, M. Stern [et al.] // JAMA. – 2009. – Vol. 301, № 1. – P. 63-73.
13. Brooks D.J. The early diagnosis of Parkinson's disease / D.J. Brooks // Ann Neurol. – 1998. – Vol. 44, Suppl. 1. – P.10-18.
14. Brooks D.J. Monitoring neuroprotection and restorative therapies in Parkinson's disease with PET / D.J. Brooks // J Neural Transm Suppl. – 2000. – Vol. 60. – P. 125-137.
15. Continued efficacy and safety of subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease / R.F. Pfeiffer, L. Gutmann, K.L. Hull Jr [et al.] // Parkinsonism Relat Disord. – 2007. – Vol. 13, № 2. – P. 93-100.
16. de Lau L.M. Epidemiology of Parkinson's disease / L.M. de Lau, M.M. Breteler // Lancet Neurol. – 2006. – Vol. 5, N 6. – P. 525-535.
17. Fahn S. Unified Parkinson's Disease Rating Scale / S. Fahn, R.L. Elton (UPDRS Committee) // Recent Developments in Parkinson's disease / eds. S. Fahn, C.D. Marsden, D.B. Calne, M. Goldstein. – Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information, 1987. – P. 153-163.
18. Hartmann A.H. Pathophysiology of Parkinson's disease / A.H. Hartmann, Y. Agid, A. Schapira // Parkinsonian Disorders in Clinical Practice / eds. A. Schapira, A. Hartmann, Y. Agid. – Blackwell Publishing Ltd, 2009. – P. 1-10.
19. Jellinger K.A. Lewy body-related alpha-synucleinopathy in the aged human brain / K.A. Jellinger // J Neural Transm. – 2004. – Vol. 111, № 10-11. – P. 1219-1235.
20. Jenner P. Factors influencing the onset and persistence of dyskinesia in MPTP treated primates / P. Jenner // Ann Neurol. – 2000. – Vol. 47, № 4, Suppl. 1. – P. 90-99.
21. Langston J.W. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg / J.W. Langston // Ann Neurol. – 2006. – Vol. 59, № 4. – P. 591-596.
22. Nutt J.G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa / J.G. Nutt // Mov Disord. – 2008. – Vol. 23, Suppl. 3. – P. 580-584.

Полный список литературы, включающий 32 пункта, находится в редакции.