

Рекомендации по фармакологическому лечению болезни Паркинсона

Болезнь Паркинсона (БП) – распространенное неврологическое заболевание пожилого возраста с неуклонно прогрессирующим течением. На сегодняшний день отсутствуют лекарственные средства, останавливающие нейродегенеративный процесс, однако рациональное применение существующих подходов к лечению позволяет компенсировать состояние и в течение многих лет поддерживать адекватную физическую активность пациентов. Благодаря этому больные и их родственники сохраняют привычный образ жизни. В данном материале представлен обзор рекомендаций по фармакологическому лечению БП на разных стадиях, разработанных Европейской федерацией неврологических обществ и Европейской секцией Общества двигательных расстройств (EFNS/MDS-ES). Рекомендации опубликованы в журнале *European Journal of Neurology* (2013; 20: 5-15).

Болезнь Паркинсона – нейродегенеративное заболевание, которое возникает вследствие избирательной гибели дофаминергических нейронов черной субстанции. Снижение численности дофаминергических нейронов и количества выделяемого ими дофамина нарушает дофаминергическую иннервацию стриатума, что обуславливает клиническое ядро болезни в виде сочетания акинезии, тремора покоя, ригидности и поструральной неустойчивости. В некоторых случаях при БП страдают ядра блуждающего нерва, нейроны обонятельной луковицы,

Практические рекомендации по лечению ранней стадии ранее не леченной БП

Выбор препарата зависит от влияния на восстановление моторных нарушений (лучше с леводопой), с учетом риска развития двигательных (чаще – у пациентов более молодого возраста, отсрочиваются при лечении агонистами) и нейропсихиатрических осложнений (чаще – у пациентов пожилого возраста, при когнитивных нарушениях, более выражены при приеме агонистов)

Варианты лечения

1. Ингибитор моноаминоксидазы В (иМАО-В) – селегилин, разагилин (*уровень доказательности А*)
2. Пероральные или трансдермальные агонисты дофамина. Эффективны прамипексол, пирибедил, ропинирол и рогитогин (*уровень доказательности А*). Начальное лечение агонистами может быть рекомендовано более молодым пациентам (*GPP*). Производные спорыньи не рекомендуются в качестве терапии 1-й линии из-за риска фиброзных реакций
3. Леводопа является наиболее эффективным симптоматическим средством (уровень доказательности А). Формы препарата с контролируемым высвобождением или дополнение лечения энтакапоном неэффективны в задержке развития моторных осложнений (*уровень доказательности А*)
4. Амантадин или антихолинергетики (*уровень доказательности В*)

Примечание: GPP – строгие научные доказательства отсутствуют, информация основана на мнении экспертов.

Таблица. Уровни доказательности рекомендаций для лечения ранних стадий БП

Терапевтические вмешательства	Уровни доказательности	
	симптоматический контроль паркинсонизма	профилактика моторных осложнений
Леводопа	Эффективно (уровень А)	Нет данных
Леводопа CR ⁵	Эффективно (уровень А)	Неэффективно (уровень А)
Апоморфин	Не используется ¹	Не используется ¹
Бромкриптин ²	Эффективно (уровень В)	Эффективно (уровень В)
Каберголин ²	Эффективно (уровень В)	Эффективно (уровень А)
Дигидроэргокриптин ²	Эффективно (уровень А)	Не рекомендуется ³
Лизурид ²	Эффективно (уровень В)	Эффективно (уровень С)
Перголид ²	Эффективно (уровень А)	Эффективно (уровень В)
Пирибедил	Эффективно (уровень С)	Не рекомендуется ³
Прамипексол	Эффективно (уровень А)	Эффективно (уровень А)
Прамипексол CR ⁵	Эффективно (уровень А)	Нет доступных данных
Ропинирол	Эффективно (уровень А)	Эффективно (уровень А)
Ропинирол CR ⁵	Эффективно (уровень А)	Не рекомендуется ³
Ротиготин ⁶	Эффективно (уровень А)	Не рекомендуется ³
Селегилин	Эффективно (уровень А)	Неэффективно (уровень А)
Разагилин	Эффективно (уровень А)	Не рекомендуется ³
Энтакапон ⁴	Не рекомендуется ³	Неэффективно (уровень А)
Толкапон ⁴	Не рекомендуется ³	Не рекомендуется ³
Амантадин	Эффективно (уровень В)	Не рекомендуется ³
Антихолинергетики	Эффективно (уровень В)	Не рекомендуется ³
Реабилитация	Не рекомендуется ³	Не рекомендуется ³
Хирургическое лечение	Не используется	Не используется

Примечания: ¹ – На ранних стадиях БП апоморфин подкожно не используется; ² – Производные спорыньи не могут быть рекомендованы в качестве 1-й линии лечения по причине риска фиброза сердечного клапана; ³ – Невозможно рекомендовать по причине недостаточных данных; ⁴ – Трансдермальный пластырь; ⁵ – CR – контролируемое высвобождение; ⁶ – Энтакапон и толкапон необходимо всегда принимать с леводопой; по причине гепатотоксичности толкапон не рекомендуется на ранних стадиях БП.

вегетативные ядра ствола, норадренергические нейроны голубого пятна, серотонинергические нейроны ядер шва, кора больших полушарий. Поражение этих структур приводит к дополнительным проявлениям болезни, таким как депрессия, деменция, вегетативная недостаточность, снижение обоняния, нарушение моторики кишечника, при сохранности атаксии, полифагии и полидипсии. Несмотря на значительные достижения в области лечения БП, это заболевание по-прежнему представляет ряд проблем для врачей. Ниже приведен обзор рекомендаций по лечению БП и связанных с ней нарушений.

Лечение пациентов на ранних стадиях БП

Применение селегилина на ранних стадиях БП на несколько месяцев отсрочивало необходимость начала дофаминергической терапии (*класс I и II*).

В исследовании Национального общества по изучению болезни Паркинсона ADAGIO пациенты с ранее не леченной БП были рандомизированы в группы разагилина в дозах 1 и 2 мг/сут (в течение 72 недель) или плацебо (36 недель с последующим переходом на разагилин). При этом первичный анализ результатов ADAGIO позволил предположить способность разагилина по 1 мг замедлять течение болезни. При вторичном анализе установлено, что потребность в дополнительной противопаркинсонической терапии была ниже в группах разагилина в дозах 1 и 2 мг по сравнению с таковой при приеме плацебо.

Так, при раннем начале лечения разагилином основной результат (модификации заболевания) достигался при применении дозы 1 мг, но не 2 мг (Olanow et al., 2009). Это указывает на возможную эффективность разагилина по 1 мг/сут для компенсации заболевания.

В таблице представлены основные препараты для лечения БП и практические рекомендации по их применению.

Лишь в одном контролируемом плацебо испытании был сделан вывод о модификации заболевания при приеме леводопы (*класс I*) (Fahn et al., 2004). Согласно данным Rajput (2001), использование препаратов леводопы способствует улучшению выживаемости (*класс III*).

Данные относительно модификации БП при приеме агонистов дофамина отсутствуют (*класс I*) (Olanow et al., 1995; Parkinson Study Group, 2002; Rascol et al., 2000; Whone et al., 2003; Oertel et al., 2006). Кроме того, нет исследований, в которых бы изучалась эффективность антихолинэргических средств, амантадина, ингибиторов катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ), рилузола (*класс II*), коэнзима Q₁₀ (*класс II*), глиального нейротропного фактора (*класс II*) и витамина E (*класс I*) (Jankovic, Hunter, 2002; Shults et al., 2002; Nutt et al., 2003; Parkinson Study Group, 1989).

Симптоматическая фармакотерапия паркинсонизма

Согласно общим принципам симптоматического лечения БП, учитываются стадии и степени тяжести паркинсонизма. На ранней стадии БП в случае отсутствия функциональных расстройств, негативно влияющих на повседневную жизнедеятельность (способность к трудовой деятельности, самообслуживанию, самостоятельное передвижение, общение), ограничиваются назначением препаратов с предполагаемым нейропротекторным действием.

Наличие нарушений, приводящих к ухудшению функционирования и качества жизни больного, определяет необходимость применения дофаминэргических препаратов. В начале заболевания назначается монотерапия, а на этапе снижения эффективности при прогрессировании патологии переходят к комбинированному лечению.

Антихолинэргические средства

Антихолинэргические препараты были первыми средствами, которые стали использовать для лечения БП.

Монотерапия

В трех испытаниях *II класса* было установлено, что монотерапия борнаприном и бензгексолом эффективнее плацебо в улучшении моторных функций (Iivanainen, 1974; Parkes et al., 1974; Соорег et al., 1992). При паркинсоническом треморе бипериден был настолько же эффективен, как и апоморфин (*класс III*). В двух систематических обзорах сделан вывод, что антихолинэргетики оказывают незначительное влияние на двигательные функции, а данные об их положительном эффекте на тремор не являются убедительными (Katzenschlager et al., 2003; Goetz et al., 2002).

Дополнение лечения

В исследованиях *II класса* изучали эффективность тригексифенидила, бензотропина и борнаприна у пациентов, принимавших леводопу (Martin et al., 1974; Tourtellotte et al., 1982; Cantello et al., 1986). Данные двух систематических обзоров свидетельствуют о минимальном влиянии на симптомы БП. Результаты, касающиеся влияния на тремор, не являются убедительными (Katzenschlager et al., 2003; Goetz et al., 2002).

Отсутствуют исследования, в которых бы изучали эффективность антихолинэргических препаратов в профилактике моторных осложнений.

Безопасность

Клиническое применение антихолинэргиков должно быть строго дифференцированным ввиду частого развития таких побочных реакций, как ослабление когнитивных функций, деменция, галлюцинации, тазовые расстройства. Полагают, что это может быть связано со специфическим эффектом воздействия данного класса препаратов на холинэргические нейроны коры, особенно у больных БП с повышенным риском развития деменции (*класс IV*) (van Herwaarden et al., 1993).

Практические рекомендации по начальной терапии у пациентов с БП без моторных осложнений

Пациент не принимает

дофаминергические средства

Если лечение пациента начато иМАО-В, антихолинергетиками, амантадином или комбинацией этих препаратов, в последующем может потребоваться дополнение лечения леводопой или агонистами дофамина (*GPP*)

Пациент принимает

дофаминергические средства

Увеличение дозы (*GPP*)

Замена одного агониста другим (*уровень доказательности C*)

Добавление леводопы (*GPP*)

При приеме леводопы:

- увеличение дозы (*GPP*)
- добавление агониста (*GPP*)
- добавление ингибитора КОМТ (*GPP*)

Пациенты с выраженным тремором

Антихолинергетика (*GPP*)

Клозапин (*уровень доказательности B*)

Бета-блокаторы (пропранолол)

Глубокая стимуляция мозга

Амантадин

Механизм действия амантадина связывают со способностью увеличивать синтез дофамина в пресинаптических терминалях и его высвобождение в синаптическую щель, а также с торможением обратного захвата дофамина пресинаптической мембраной. Показано, что при БП нарушается баланс не только между дофамином и ацетилхолином, но и между дофамином и глутаматом. В результате наступает относительное или абсолютное преобладание действия возбуждающего нейротрансмиттера глутамата. При этом увеличивается приток ионов Ca^{++} в нейроны, повышается уровень ацетилхолина в нейронах полосатого тела, активируются холинергические системы и появляются или усиливаются тремор, ригидность и акинезия. Повышение концентрации ионов Ca^{++} в nigrostriарных нейронах способствует дегенерации этих нейронов. Возбуждающее действие глутамата опосредуется через рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA). Амантадин является антагонистом NMDA-рецепторов. Применение амантадина снижает патологическое преобладание глутаматергической системы. Снижается уровень ацетилхолина в полосатом теле, уменьшаются тремор, ригидность, акинезия. Уменьшение концентрации ионов Ca^{++} в nigrostriарных нейронах сокращает потенциал дегенеративного процесса (нейропротекторное действие).

Монотерапия

В исследованиях *II класса* и систематических обзорах были сделаны выводы, что вследствие применения монотерапии амантадином при паркинсонизме отмечается улучшение (Parkes et al., 1974; Cox et al., 1973; Butzer et al., 1975; Fahn, Isgreen, 1975; Goetz et al., 2002; Crosby et al., 2003).

Дополнение лечения

Комбинация амантадина с антихолинергическими препаратами демонстрировала лучшие результаты в сравнении с плацебо (*класс II*) (Appleton et al., 1970; Jorgensen et al., 1971). Кроме того, имел место положительный эффект при добавлении амантадина к леводопе (*класс II*) (Savery, 1977; Fehling, 1973).

Отсутствуют исследования, посвященные эффективности амантадина в профилактике моторных осложнений.

Безопасность

Побочные реакции при приеме амантадина встречаются редко и проявляются ортостатической гипотензией, тревогой, бессонницей, сухостью во рту, «мраморностью кожи», отеками голеней, зрительными иллюзиями и эпизодами возбуждения. Перечисленные симптомы проходят при снижении дозы или отмене препарата (Goetz et al., 2002).

Леводопа

ДОФА-содержащие средства наиболее эффективны при паркинсонизме и рассматриваются как базовая терапия БП. В настоящее время применяются препараты, содержащие леводопу, с одним из ингибиторов периферической ДОФА-декарбоксилазы – карбидопой или бенсеразидом. Леводопа действует путем превращения в дофамин и обычно комбинируется с ингибитором декарболазы (бенсеразид/карбидопа).

Леводопа проникает через гематоэнцефалический барьер и, превращаясь затем в нейротрансмиттер дофамин, восстанавливает его резерв в головном мозге. Адекватное назначение этого лекарственного средства позволяет поддерживать стабильную эффективность лечения в течение 7 лет и более, одновременно сохраняя качество жизни и увеличивая ее продолжительность.

В то же время длительное прогрессирующее течение заболевания приводит к изменению типичной клинической картины БП. Могут появляться двигательные флуктуации (застывания, феномен изнашивания однократной и суточной дозы, феномен включения – выключения) и лекарственные дискинезии. Развитию подобных феноменов способствуют прогрессирующая дегенерация nigrostriарных нейронов, денервация стриатума, изменение функции дофаминовых рецепторов, а также нарушение способности нейронов к захвату леводопы, синтезу дофамина из леводопы, хранения дофамина и высвобождения его в синаптическую щель.

Таким образом, несмотря на значительный симптоматический эффект, в течение нескольких лет от начала проведения терапии леводопой у многих пациентов развиваются центральные побочные реакции в виде двигательных флуктуаций и разнообразные по своей феноменологии лекарственные дискинезии (хореоформные дискинезии пика дозы, дистония конца дозы, двухфазная дискинезия и т. п.). Механизм их развития связывают с ухудшением функции и уменьшением числа пресинаптических D₂-рецепторов дофамина в черной субстанции, а также возникновением денервационной десенситизации и гиперчувствительности постсинаптических дофаминовых рецепторов стриарной области. Такая «мозаичность» функционального состояния рецепторов D₂ (и частично D₃) приводит к клинически противоположным осложнениям: от феномена «замораживания» до разнообразных гиперкинезов – хореических, миоклонических, торсионно-дистонических.

Стандартные формы леводопы

Монотерапия. Эффективность леводопы считается оптимальной (Goetz et al., 2002; Levine et al., 2003). В испытании I класса подтверждено значимое, зависимое от дозы снижение показателей по унифицированной рейтинговой шкале болезни Паркинсона (UPDRS) при сравнении с плацебо (Fahn et al., 2004). Препарат обеспечивает лучший симптоматический эффект, чем ропинирол (*класс I*), прамипексол (*класс I*), перголид (*класс I*), лизурид (*класс III*) и каберголин (*класс I*) (Holloway et al., 2004; Oertel et al., 2006; Kulisevsky et al., 1998; Whone et al., 2003; Rinne, 1989; Rinne et al., 1997).

Дополнение лечения. В клинической практике широко используется добавление леводопы к другим противопаркинсоническим средствам у пациентов со стабильной БП для улучшения контроля симптомов (GPP).

Профилактика моторных осложнений. Сокращение интервала между дозами и уменьшение дозировок может отсрочить появление моторных осложнений.

Безопасность. Побочные эффекты включают моторные осложнения, факторами риска которых являются более молодой возраст, большая продолжительность заболевания и доза леводопы (Levine et al., 2003; Olanow et al., 2001; Jankovic, 2005). Нейропсихиатрические осложнения редко возникают на ранних стадиях заболевания (Levine et al., 2003; Olanow et al., 2001). Могут наблюдаться желудочно-кишечные и сердечно-сосудистые дисфункции (Goetz et al., 2002; Levine et al., 2003; Olanow et al., 2001; Jankovic, 2005; Adler, 2005).

Леводопа CR

Монотерапия. Стандартные формы леводопы и леводопа CR обеспечивают схожий контроль симптомов у лиц с впервые диагностированной БП (*класс I*), а также у пациентов с продолжительным заболеванием без моторных флуктуаций (*класс I*) (Koller et al., 1999; Goetz et al., 1988).

Профилактика моторных осложнений. Леводопа CR не задерживает развитие моторных осложнений при сравнении со стандартной ее формой (*класс I*) (Koller et al., 1999; Lees, 1987; Block, 1997).

Ингибиторы МАО-В

Селегилин и разагилин ингибируют активность моноаминоксидазы типа В, препятствуя распаду дофамина (Olanow, Riederer, 1996). В отличие от селегилина для перорального приема, буккальные формы селегилина и разагилина не метаболизируются до амфетамина.

Монотерапия

В пяти из шести исследований (*класс I и II*) и метаанализе сделан вывод о незначительном симптоматическом действии селегилина (Parkinson Study Group, 1989).

В двух крупных контролируемых плацебо исследованиях у пациентов с БП на ранних стадиях (*класс I*) была продемонстрирована умеренная польза разагилина (Parkinson Study Group, 2002, 2004; Olanow et al., 2009).

Дополнение лечения

Противоречивы данные о целесообразности добавления селегилина к другим антипаркинсоническим средствам у пациентов без моторных флуктуаций (*класс I*) (Przuntek, Kuhn, 1987; Sivertsen et al., 1989; Nappi et al., 1991; Lees, 1995; Larsen, Boas, 1997).

Профилактика моторных осложнений

Селегилин не показал влияния на профилактику моторных осложнений (*класс I и II*) (Larsen et al., 1999; Shoulson et al., 2002; Parkinson's Disease Research Group in the UK, 1993). Отсутствуют исследования, посвященные разагилину.

Безопасность

Могут иметь место дофаминергические побочные эффекты. Риск развития гипертензии, вызванной тирамином («эффект сыра»), является низким (Heinonen, Myllyla, 1998). иМАО-В связаны с риском развития серотонинового синдрома, в частности при сочетании с другими серотинергическими препаратами.

Ингибиторы КОМТ

Ингибиторы КОМТ уменьшают метаболизм леводопы, увеличивая период полувыведения из плазмы крови и продолжительность действия препарата.

Монотерапия

В качестве монотерапии ингибиторы КОМТ не применяются. Их всегда назначают совместно с леводопой.

Дополнение лечения

Испытания (*класс I и II*) толкапона и энтакапона продемонстрировали небольшое преимущество препаратов, в основном относительно повседневной активности по шкале UPDRS, но эти результаты не были постоянными (Waters et al., 1997; Dupont et al., 1997; Myllyla et al., 2001; Brooks, Sagar, 2003).

Леводопа, карбидопа и энтакапон показали пограничную значимость действия при сравнении с леводопой/карбидопой по оценкам частей II и III шкалы UPDRS и отсутствие или минимальное влияние на флуктуации (Fung et al., 2009). В исследовании FIRST-STEP леводопу, карбидопу и энтакапон сравнивали с леводопой/карбидопой у пациентов с впервые диагностированной БП (Hauser et al., 2009). Значимые различия обнаруживались в показателях частей II и III шкалы UPDRS, но не части III (*класс I*) (Hauser et al., 2009).

Профилактика моторных осложнений

В испытании STRIDE-PD (*класс I*) сравнивали леводопу/карбидопу/энтакапон и леводопу/карбидопу, в обеих группах использовалась одинаковая целевая доза леводопы (100 мг четыре раза в день) (Stocchi et al., 2010). Время до появления дискинезии было значимо меньшим в группе пациентов, применявших леводопу/карбидопу/энтакапон.

Безопасность

Ингибиторы КОМТ вызывают дофаминергические реакции. У 3-5% пациентов отмечается диарея на протяжении 2-3 месяцев после начала лечения, что может привести к отмене препарата. Толкапон иногда связан с повышением активности ферментов печени, и в нескольких постмаркетинговых исследованиях выживаемости сообщалось о летальной гепатотоксичности. Европейское медицинское агентство не приостановило разрешение на применение толкапона у пациентов, у которых отсутствовал терапевтический ответ на лечение другими ингибиторами КОМТ, но потребовало провести строгий мониторинг функции печени (EMA, 2006).

Агонисты дофамина

Из 10 агонистов дофамина, используемых для лечения БП, которые представлены на рынке, пять являются производными спорыньи (бромкриптин, каберголин, дигидроэргокриптин, лизурид, перголид) и пять не относятся к таковым (апоморфин, пирибедил, прамипексол, ропинирол, ротигодин).

За исключением апоморфина и ротигодина, которые вводятся подкожно и трансдермально соответственно, все другие препараты используются перорально (Katzenschlager et al., 2005; Rascol, Perez-Lloret, 2009). В настоящее время доступны формы прамипексола и ропинирола с контролируемым высвобождением (Stocchi et al., 2008; Hauser et al., 2010).

Монотерапия

Дигидроэргокриптин, перголид, прамипексол, ропинирол, пирибедил и ротигодин эффективны на ранних стадиях БП (*класс I*) (Giladi et al., 2007; Jankovic et al., 2007; Parkinson Study Group, 2003; Barone et al., 1999; Adler et al., 1997; Rascol et al., 2006; Shannon et al., 1997; Kiebertz, 2011; Bergamasco et al., 2000), бромкриптин и каберголин – вероятно эффективны (*класс II и III*) (Rinne et al., 1997; Riopelle, 1987; Montastruc et al., 1994; Rinne et al., 1998), лизурид – возможно эффективен (*класс IV*) (Rinne, 1989).

Рандомизированное исследование, посвященное прамипексолу с длительным высвобождением, в котором сравнивали препарат со стандартной его формой и плацебо, продемонстрировало схожие эффективность и переносимость в обеих группах приема препарата (Hauser et al., 2010).

Леводопа эффективнее любого из агонистов дофамина для перорального приема. Через пять лет процент пациентов, которые могли продолжать монотерапию агонистами дофамина (бромкриптин, каберголин, перголид, прамипексол и ропинирол), прогрессивно снижался до 20% (*класс I*) (Parkinson's Disease Research Group in the UK, 1993, Montastruc et al., 1994; Rinne et al., 1998; Oertel et al., 2006; Parkinson Study Group, 2000; Rascol et al., 2000; Hauser et al., 2007).

Отсутствуют исследования, в которых бы оценивали предпочтительность стратегий начала лечения с агонистов дофамина (бромкриптин и лизурида) с последующим дополнением

леводопой (*класс II*) или комбинации агониста дофамина с леводопой в первые месяцы терапии (Przuntek et al., 2006; Allain et al., 2000).

Сомнительными являются сообщения о каких-либо клинически значимых различиях между агонистами дофамина. Ропинирол с длительным высвобождением не превосходил таковой с немедленным высвобождением (Stocchi et al., 2008). Также не были продемонстрированы отличия между ротиготином и ропиниролом (*класс I*) (Giladi et al., 2007).

Отсутствуют сравнительные исследования эффективности агонистов дофамина с другими противопаркинсоническими средствами.

Дополнение лечения

Большинство агонистов дофамина эффективны в лечении паркинсонизма у пациентов, которые ранее принимали леводопу (*класс I*) (Dewey et al., 2001; Guttman, 1997; Mizuno et al., 2003; Hutton et al., 1996; Olanow et al., 1994; Ziegler et al., 2003; Pinter et al., 1999; Pogarell et al., 2002; Moller et al., 2005). Доступны доказательства II класса для дигидроэргокриптина и лизурида (Martignoni et al., 1991; Allain et al., 2000).

В нескольких исследованиях *I* и *II* класса сравнивалось симптоматическое действие при паркинсонизме двух различных агонистов дофамина (в качестве сравнения служил бромкриптин), которые добавлялись к лечению леводопой (Inzelberg et al., 1996; Lewitt et al., 1982; Laihinен et al., 1992). Однако факторы методологического характера не позволяют сделать необходимые выводы.

В клинической практике иногда рассматривалась смена агонистов дофамина через день (*класс IV*) (Goetz et al., 1989, 1999; Canesi et al., 1999; Gimenez-Roldan et al., 2001; Hanna et al., 2001; Reichmann et al., 2003; Grosset et al., 2004; Lewitt et al., 2007; Linazasoro, 2004). Формы ропинирола и прамипексола с немедленным высвобождением на следующий день могут быть заменены таковыми длительного высвобождения (*класс I*) (Stocchi et al., 2008; Rascol et al., 2010).

Бромкриптин и перголид сравнивались с толкапоном (*класс II*) без значимых улучшений моторных функций.

Лечение моторных осложнений

Леводопа

В ходе нескольких исследований леводопа CR увеличивала продолжительность времени «включения», однако улучшение состояния пациентов было незначительным (Ahlskog et al., 1988; Lieberman et al., 1990). Отсутствуют испытания *I* класса, в которых бы было достигнуто продолжительное улучшение.

В испытании *III* класса прием леводопы в форме взвеси значительно сокращал время достижения пика концентрации в плазме крови по сравнению со стандартной леводопой (Contin et al., 1999).

В рандомизированном исследовании *II* класса было показано, что сочетание метилового эфира леводопы и карбидопы ассоциировалось с более быстрым периодом «включения» по сравнению со стандартной леводопой, а профиль переносимости был схожим (Stocchi et al., 2007). В крупном двойном слепом испытании *I* класса не выявлено различий между этилеводопой/карбидопой и стандартной леводопой (Blindauer et al., 2006).

Длительный пероральный прием леводопы значительно увеличивал продолжительность периода «включения» (*класс III*) (Kurth et al., 1993). Длительное энтеральное введение геля леводопы/карбидопы привело к сокращению времени «включения» и «выключения» и уменьшению общей оценки по шкале UPDRS (*класс III*), однако часто возникали проблемы технического характера (*класс III*) (Kurth et al., 1993; Nyholm et al., 2005; Antonini et al., 2007; Devos, 2009).

Рекомендации по лечению моторных осложнений при БП

Моторные флуктуации

1. Феномен «изнашивания» (акинезия окончания действия дозы, предсказуемый феномен «включения – выключения»)
2. Коррекция дозы леводопы: коррекция частоты приема дозы может уменьшить проявления «истощения» (*GPP*)
3. Добавление ингибиторов КОМТ или МАО-В: отсутствуют рекомендации относительно того, какой препарат следует выбрать в первую очередь – обычно время «выключения» сокращают на 1-1,5 часа в день. Лишь в одном непосредственном сравнительном исследовании (*уровень доказательности А*) было продемонстрировано отсутствие различий между энтакапоном и разагилином. Толкапон, хотя и более эффективен, чем энтакапон, является гепатотоксичным и рекомендуется только пациентам, у которых имело место неудачное применение других медикаментов
4. Добавление агонистов дофамина: к терапии первой линии относятся препараты, не являющиеся производными спорыньи. Агонисты дофамина сокращают период «выключения». Ни одно лекарственное средство не показало превосходства, однако эффективной может быть замена одного агониста другим (*уровень доказательности В/С*)
5. Леводопа СР: может улучшить «изнашивание» (*уровень доказательности С*) и утреннюю акинезию (*GPP*)
6. Добавление амантадина или антихолинергетиков: дополнительный прием антихолинергетика (у пациентов более молодого возраста) или амантадина может улучшить симптомы

Тяжелые моторные флуктуации

1. Подкожное введение апоморфина в виде инъектора (*уровень доказательности А*) или помпы (*уровень доказательности С*)
2. Энтеральное введение леводопы/карбидопы в виде энтерального геля через подкожную гастростому (*уровень доказательности С*)

Непредсказуемые периоды «включения – выключения»

1. В исследованиях, в которых изучали феномен «истощения дозы», пациентов с непредсказуемыми периодами «включения – выключения» либо не регистрировали вовсе, либо включали крайне редко. Поэтому данных, чтобы определить, являются ли полученные результаты валидными у больных с непредсказуемыми периодами «включения – выключения», недостаточно.
2. Следует рассмотреть стратегии, описанные для дискинезии и феномена «изнашивания»
3. Для задержки периода «включения» определенную ценность представляют прием взвеси леводопы или подкожное введение апоморфина (*уровень доказательности С*)
4. Полезным может быть уменьшение или перераспределение протеинов в питании; более практичным является прием леводопы натошак – за один час до или после еды (*класс IV*)

Скованность

1. Варианты для «выключения» скованности такие же, как и при «изнашивании»
2. Скованность в период «включения» часто не отвечает на применение дофаминергических стратегий
3. Визуальные или аудиторные стимулы эмпирически полезны для воспроизведения моторных актов (*уровень доказательности С*)

Дискинезии

1. Необходимо снизить дозу леводопы при риске ухудшения симптомов периода «выключения». В дальнейшем можно компенсировать увеличением количества приемов агониста дофамина (*уровень доказательности С*)
2. Отмена или снижение дозы ингибиторов МАО-В или КОМТ при риске ухудшения симптомов периода «выключения» (*GPP*)

3. Применение амантадина в дозе 200-400 мг/сут (*уровень доказательности А*)
4. Целесообразно добавить атипичные антипсихотики клозапин или кветиапин (*уровень доказательности С*). Применение клозапина связано с возможными серьезными побочными эффектами (агранулоцитоз, миокардит) (*GPP*)
5. Продолжение подкожного введения апоморфина позволяет снизить дозу леводопы (*уровень доказательности С*)
6. Энтеральное введение леводопы (*уровень доказательности С*)

Двухфазная дискинезия

1. Двухфазная дискинезия может с трудом поддаваться лечению и особым образом не изучалась в исследованиях *I-III класса*
2. Можно рассмотреть стратегии, описывающие дискинезии пиковых доз (*GPP*)
3. Другим вариантом является увеличение дозы и частоты приема леводопы при повышенном риске дискинезии пиковых доз
4. Прием более высоких и менее частых доз может обеспечить более предсказуемый терапевтический ответ (*GPP*)
5. Возможно применение апоморфина и энтеральное введение леводопы (*уровень доказательности С*)

Период «выключения» и утренние дистонии

1. Могут применяться стратегии «изнашивания» (*GPP*)
2. Могут быть эффективными дополнительные дозы леводопы или агонистов дофамина на ночь (*GPP*)
3. Ботулинический токсин может использоваться в периоды «выключения» и утренней дистонии (*GPP*)

Агонисты дофамина

В исследовании *IV класса* большинство агонистов дофамина показали сокращение продолжительности времени «выключения», в том числе перголид, прамипексол, ропинирол, ропинирол с длительным высвобождением, ротиготин, апоморфин, при введении путем инъекций или инфузий (Katzenschlager et al., 2003; Manson et al., 2002; Garcia Ruiz et al., 2008). Испытания *II* и *III класса* продемонстрировали серьезные различия между агонистами дофамина (Guttman, 1997; Inzelberg et al., 1996; Laihininen et al., 1992).

При применении высоких доз агонистов дофамина потребность в леводопе иногда снижалась и, как следствие, уменьшались дискинезии (*класс IV*) (Katzenschlager et al., 2003).

Ингибиторы КОМТ

При использовании энтакапона отмечалось сокращение времени «выключения» на 41 минуту в день (95% ДИ 13 мин. – 1 ч 8 мин.) в сравнении с плацебо, что сравнимо с разагилином. Энтакапон продемонстрировал длительную эффективность и улучшение повседневной активности у пациентов с флуктуацией моторных симптомов (Brooks et al., 2008). В большинстве испытаний было показано улучшение оценок шкалы UPDRS для двигательного функционирования. Дискинезии чаще встречались в группах энтакапона, чем плацебо.

В исследованиях *I класса*, в которых изучали толкапон, было показано сокращение времени «выключения». Сила эффекта толкапона и агонистов дофамина представлялась одинаковой, однако полученных данных недостаточно, чтобы сделать определенные выводы (Deane et al., 2004).

В двойном слепом исследовании пациенты с моторными флуктуациями, принимавшие леводопу/энтакапон, были переведены на прием леводопы/толкапона. Отмечалась тенденция к повышению эффекта от лечения, особенно при выраженных флуктуациях (Entacapone to Tolcapone Switch Study Investigators, 2007).

Рекомендации по лечению нейропсихиатрических нарушений и деменции при БП

Деменция

Отмена средств, которые могут ухудшать когнитивные функции

Антихолинергетики (*уровень доказательности B*), амантадин (*уровень доказательности C*), трициклические антидепрессанты (*уровень доказательности C*), толтеродин и оксибутинин (*уровень доказательности C*), бензодиазепины (*уровень доказательности C*)

Добавление ингибиторов холинэстеразы

Ривастигмин (*уровень доказательности A*), донепезил (*уровень доказательности A*) и галантамин (*уровень доказательности C*). Клинический ответ может быть идиосинкразическим или возможно появление побочных эффектов, поэтому важной может оказаться попытка применять альтернативные медикаменты (*GPP*)

Добавление/замена ингибиторов холинэстеразы мемантином в случае непереносимости или недостаточной эффективности (уровень доказательности C)

Психоз

Контроль провоцирующих факторов

Лечение инфекционных и метаболических заболеваний, нарушений водно-электролитного баланса и расстройств сна (*GPP*)

Уменьшение полипрагмазии

Снижение/отмена антихолинергических антидепрессантов и уменьшение/отмена седативных/анксиолитиков (*GPP*)

Сокращение приема антипаркинсонических препаратов

Отмена антихолинергетиков, амантадина, снижение/отмена агонистов дофамина, ингибиторов МАО-В и КОМТ и снижение леводопы (*GPP*)

Добавление атипичных антипсихотиков

Клозапин, требуется мониторинг (*уровень доказательности A*). Вероятно, полезен кветиапин (*GPP*). Оланзапин (*уровень доказательности A*), рисперидон (*уровень доказательности C*) и арипипразол (*GPP*) могут ухудшить паркинсонизм

Типичные антипсихотики

Не следует применять, поскольку они могут ухудшить паркинсонизм

Добавление ингибиторов холинэстеразы

Ривастигмин (*уровень доказательности B*) и донепезил (*уровень доказательности C*)

Амантадин

Согласно данным исследования *I класса*, амантадин значительно сокращал время «выключения», тогда как в других небольших испытаниях значимые различия отсутствовали (Luginger et al., 2000). В двух других исследованиях *I класса* было показано, что амантадин значимо уменьшал дискинезии при проведении теста с леводопой (Luginger et al., 2000; Snow et al., 2000).

На протяжении трех недель амантадин снижал выраженность дискинезий на 60%; этот эффект отмечался также спустя один год (Metman et al., 1999). В рандомизированном исследовании *I класса*, посвященном отмене лечения у пациентов, которые в течение одного года принимали амантадин, было продемонстрировано значительное ухудшение в отношении дискинезий только у больных, которые были переведены на прием плацебо (Wolf et al., 2010).

Внутривенное введение амантадина ассоциировалось с уменьшением дискинезий в условиях открытого наблюдения, а также в одном контролируемом плацебо испытании (Ruzicka et al., 2000; Del Dotto et al., 2001).

Ингибиторы МАО-В

Непродолжительные исследования *I и II класса* продемонстрировали улучшение моторного функционирования при приеме селегилина, однако не стойкое влияние на сокращение

времени «выключения» (Lees et al., 1977; Lieberman et al., 1987; Golbe et al., 1988). Пероральный прием раствора селегилина мог оказывать влияние на уменьшение времени «выключения», хотя доказательства этого факта непостоянны (*класс I*) (Waters et al., 2004; Ondo et al., 2007). Разагилин в значительной мере сокращал время «выключения» на 0,8-0,9 ч/сут (*класс I*), схожие величины отмечались при использовании энтакапона (Rascol et al., 2005; Parkinson Study Group, 2005).

Ингибиторы МАО иногда вызывали или усиливали дискинезии, что, вероятно, обусловлено взаимодействием с леводопой при уменьшении ее содержания (Shoulson et al., 2002; Rascol et al., 2005; Lees et al., 1977; Parkinson Study Group, 2005).

Лечение нейропсихиатрических осложнений

Деменция

Распространенность деменции при БП составляет 30-40%, хотя кумулятивная заболеваемость может достигать 80% (Aarsland et al., 2003, 2005). Некоторые средства, в частности холинергические, могут ухудшать когнитивные функции.

Ингибиторы холинэстеразы. Сообщалось о положительном влиянии на когнитивные функции ривастигина, менее выраженный эффект был отмечен у донепезила и галантамина. Побочные реакции включали тошноту, тремор и нарушения мочеиспускания.

Мемантин. В двух небольших исследованиях у лиц с деменцией при БП или деменцией с тельцами Леви продемонстрированы умеренная польза и хорошая переносимость мемантина. В рандомизированном испытании, посвященном сравнению мемантина с плацебо, было показано улучшение общего клинического состояния и поведенческих симптомов у пациентов с легкой и умеренной деменцией с тельцами Леви, но не при БП.

Психотические проявления

Зрительные галлюцинации встречаются приблизительно у 40% пациентов, которые могут предшествовать деменции (Fenelon et al., 2000). Вмешательства могут включать отмену назначенных препаратов, лечение инфекционных и метаболических заболеваний.

Атипичные антипсихотики. Эффективность клозапина наблюдалась в нескольких контролируемых плацебо испытаниях. Ни в одном исследовании не отмечалось ухудшения моторных симптомов и имело место уменьшение тремора (Parkinson Study Group, 1999). Миокардит встречался намного реже, чем лейкопения (0,4%), что требовало обязательного регулярного мониторинга показателей крови. Побочные эффекты включали сонливость, головокружение, слюнотечение и ортостатическую гипотензию.

В двух исследованиях оланзапин не продемонстрировал эффективность в лечении психоза при БП и вызывал нежелательные ухудшения моторных функций (Ondo et al., 2002; Breier et al., 2002).

В двух рандомизированных исследованиях антипсихотический эффект не был значимым при сравнении с плацебо. Эти результаты противоречат нескольким испытаниям *III класса* и двум рандомизированным исследованиям *II класса*, где отмечалось отсутствие различий между кветиапином и клозапином.

При приеме рисперидона улучшались психотические симптомы (*класс IV*), однако препарат не рекомендуется по причине частого ухудшения моторных функций (Friedman, Factor, 2000).

В исследованиях *III* и *IV класса* ривастигмин и донепезил были эффективны в улучшении психотических симптомов. В контролируемом плацебо испытании *III класса* ривастигмин вызывал галлюцинации.

Депрессия

Депрессия встречается приблизительно у 40% пациентов и в значительной мере влияет на качество жизни.

Отсутствуют исследования, посвященные влиянию леводопы на депрессию при БП.

Агонисты дофамина. В небольшом исследовании *III класса* продолжительностью 8 месяцев отмечалось уменьшение тревоги и подавленности при приеме перголида и прамипексола (Rektorova et al., 2003). В метаанализе указывалось на антидепрессивное действие прамипексола при БП, которое подтверждалось в контролируемом плацебо испытании *I класса*, где улучшение объяснялось непосредственным антидепрессивным эффектом, а не влиянием на моторные функции (Barone et al., 2010).

Трициклические антидепрессанты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Большинство исследований, в которых изучали трициклические антидепрессанты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), были небольшими с короткой продолжительностью, в связи с чем полученные результаты, вероятно, оказались неточными. На пользу СИОЗС указывалось в неконтролируемых испытаниях *II-IV класса*. Однако в контролируемых плацебо исследованиях ни один СИОЗС (пароксетин, циталопрам, сертралин и флуоксетин) не был в значительной мере эффективным, что могло объясняться дизайном испытаний и большим эффектом плацебо (Weintraub et al., 2005).

В одном контролируемом плацебо исследовании было показано улучшение при приеме нортриптилина, в другом – дезипрамина и циталопрама.

Лечение вегетативных дисфункций

Вегетативные дисфункции часто встречаются при БП, в том числе как побочное действие медикаментов.

Ортостатическая гипотензия

Мидодрин является периферическим α -адренергическим агонистом. Два исследования *II класса* включали пациентов с БП и другими нейрогенными причинами ортостатической гипотензии. Было показано значительное повышение артериального давления в положении стоя (Jankovic et al., 1993; Low et al., 1997). Побочные эффекты включали артериальную гипертензию в положении сидя (4%) и парестезии (Low et al., 1997).

Флудрокортизон усиливал реабсорцию натрия в почках, увеличивал объем циркулирующей крови и сердечный выброс. Исследование *IV класса* у пациентов с БП продемонстрировало повышение диастолического артериального давления при вертикальном положении тела и исчезновение ортостатических симптомов. В небольшом испытании *III класса* при приеме флудрокортизона и домперидона отмечалось улучшение состояния (Schoffer et al., 2007). Побочными эффектами являлись артериальная гипертензия, гипокалиемия и отеки голеней.

Доказательств о влиянии на ортостатическую гипотензию при БП дигидроэрготамина, этилэфрина, индометацина, вогимбина, дроксидопы, десмопрессина, пиридостигмина и эритропэтина недостаточно.

Нарушения мочеиспускания

У большинства лиц с БП развивались нарушения мочеиспускания, в том числе позывы, частые мочеиспускания и никтурия. Чаще всего встречалась гиперактивность детрузора. Выраженное недержание мочи относится к поздним стадиям заболевания. Рекомендуется наблюдение уролога в случаях недержания или недостаточного терапевтического ответа.

Дофаминергические препараты (апоморфин, леводопа) улучшали уродинамику, по крайней мере, у пациентов с впервые диагностированной БП. Апоморфин повышал возможность контролировать опорожнение мочевого пузыря (*класс III*) (Christmas et al., 1988).

Антихолинергические средства периферического действия стабилизировали повышенную активность мочевого пузыря, однако контролируемые плацебо исследования отсутствуют (Frazzitta et al., 2009). Частыми побочными эффектами были сухость во рту, запоры и когнитивные нарушения.

Десмопрессин в виде интраназального спрея в некоторых случаях улучшал никтурию при БП (*класс IV*) (Suchowersky et al., 1995).

Инъекции в детрузор ботулинического токсина типа А вызывали клинически значимое улучшение уродинамики, продолжительность которого составляла несколько месяцев при повышенной активности мочевого пузыря, однако контролируемые плацебо исследования отсутствуют (*класс IV*) (Seif et al., 2004; Giannantoni et al., 2009).

Желудочно-кишечные нарушения

Дисфагия. Это тяжелое нарушение в некоторых случаях приводит к скрытой аспирации, асфиксии, аспирационной пневмонии, нарушениям питания и дегидратации. Леводопа и апоморфин иногда уменьшали нарушения глотания на ранних стадиях, но также усугубляли проблему недостаточности глотания. У некоторых пациентов эффективными являлись реабилитационное лечение и модификация приема пищи/жидкости (*класс III*) (Logemann et al., 2008; El Sharkawi et al., 2002; Nagaya et al., 2000; Troche et al., 2008).

Дисфункции желудка. Часто наблюдалась задержка в освобождении желудка, что иногда вызывало тошноту, рвоту, ощущение переполнения желудка после еды и боль. Домперидон ускорял освобождение желудка и уменьшал дофаминергические желудочно-кишечные симптомы. Мозаприд, агонист рецепторов серотонина (5-гидрокситриптамина) 4-го типа (5-HT₄), также ускорял освобождение желудка (*класс III*) (Asai et al., 2005). Метоклопрамид, цинаризин и прохлорперазин в некоторых случаях ухудшал проявления паркинсонизма, поэтому их применения следует избегать.

Запор. Одним из наиболее частых симптомов желудочно-кишечных нарушений при БП является запор. Антихолинергические препараты могут способствовать запорам. Псиллиум увеличивал частоту дефекации (*класс II*) (Ashraf et al., 1997). В контролируемом плацебо исследовании I класса была показана эффективность макрогола (Zangaglia et al., 2007).

Эректильная дисфункция

По сравнению с общей популяцией эректильная дисфункция чаще встречалась у пациентов с БП. Были отменены препараты, которые могли спровоцировать эректильную дисфункцию (например α-блокаторы) или аноргазмию (например СИОЗС). Дофаминергическая терапия оказывала как положительное, так и отрицательное влияние.

Силденафил. В ходе проведенных исследований силденафил был эффективен, однако обладал побочными действиями разной степени выраженности, которые были как преходящими (головная боль, размытость зрения), так и тяжелыми (гипотензия, приапизм, остановка сердца).

Агонисты дофамина. У некоторых пациентов при эректильной дисфункции помогали инъекции апоморфина (*класс IV*) (O'Sullivan, 2002; O'Sullivan, Hughes, 1998). Иногда возникали такие побочные реакции, как тошнота, зевота и гипотензия.

Расстройства сна

На проблемы со сном жалуются 60-90% пациентов (Factor et al., 1990).

Сонливость в дневное время. Согласно полученным данным по шкале сонливости Эпворта, частота сонливости в дневное время у пациентов с БП достигала 33% по сравнению с 11-16% в популяции без БП (Hoggl et al., 2003). Внезапные эпизоды сонливости («приступы сна») случались у 3,8-20,8% больных (Hobson et al., 2002; Paus et al., 2003).

Модафинил. В двух из трех контролируемых плацебо испытаний II класса при БП было выявлено незначительное улучшение оценок по шкале Эпворта при приеме модафинила без положительного влияния на другие проблемы со сном (Ondo et al., 2005; Hoggl et al., 2002; Adler et al., 2003).

Рекомендации по лечению вегетативных дисфункций и нарушений сна при БП

Запор

- Увеличение приема жидкости и клетчатки (*GPP*)
- Увеличение физической активности может быть полезным (*GPP*)
- Раствор полиэтиленгликоля (макрогол) (*уровень доказательности A*)
- Пищевые добавки с клетчаткой, например псиллиум (*уровень доказательности B*) или метилцелюлоза и осмотические слабительные, например лактулоза (*GPP*)
- Раздражающие слабительные средства короткого действия для отдельных пациентов

Дисфагия

- Оптимизация контроля моторных функций
- Речевая терапия для диагностической оценки, рекомендации по глотанию и, если необходимо, инструментальные обследования
- Видеофлуороскопия в отдельных случаях для исключения скрытой аспирации
- Варианты энтерального кормления (кратковременное кормление через назозофагеальный зонд или подкожная эндоскопическая гастростомия)

Сонливость в дневное время и эпизоды внезапного засыпания

- Оценка нарушений дневного сна (*GPP*)
- Улучшение ночного сна путем уменьшения апноэ, тремора и частоты мочеиспускания (*GPP*)
- Отказ от вождения автомобиля (*GPP*)
- Снижение/отмена седативных средств (*GPP*)
- Снижение дозы дофаминергических препаратов, главным образом агонистов дофамина (*GPP*). Все дофаминергические средства могут вызывать сонливость в дневное время
- Замена одного агониста дофамина другим
- Добавление модафинила (*уровень доказательности B*)
- Добавление средств, способствующих пробуждению, например метилфенидата (*GPP*)

Ортостатическая гипотензия

- Избегание факторов, ухудшающих гипотензию, таких как употребление обильной еды, алкоголя, высокая температура воздуха, обезвоживание, прием диуретиков, антигипертензивных средств, трициклических антидепрессантов, нитратов и α -блокаторов (используются при гипертрофии предстательной железы).
- Ортостатическую гипотензию могут вызывать дофаминергические средства
- Увеличение употребления соли
- Приподнятое положение головы во время сна (30-40°) может быть полезным
- Ношение эластических поясов и/или чулок
- Физические упражнения по мере переносимости
- Добавление приема мидодрина (*уровень доказательности A*)
- Добавление приема флудрокортизона: вероятно эффективно, но следует помнить о побочных эффектах

Нарушения мочеиспускания

- Исключение инфекции мочевыводящих путей, если симптомы появились внезапно
- Ноктурия: уменьшение приема жидкости после 18 часов. Сон с приподнятой головой может уменьшить образование мочи
- Оптимизация дофаминергической терапии в ночное время (*GPP*)
- Применение антихолинергических препаратов (*GPP*): тропсия хлорид (10-20 мг 2-3 раза в день) и толтеродин (2 мг два раза в день). Тропсия хлорид в меньшей мере проникает через гематоэнцефалический барьер. Могут ухудшаться когнитивные функции
- Ботулинический токсин типа А вводится в детрузор мочевого пузыря

Метилфенидат. В открытом исследовании *III класса* сообщалось об улучшении показателей по шкале Эпворта при использовании метилфенидата (Devos et al., 2007).

Расстройство поведения во время REM-фазы сна. Это расстройство характеризуется мышечной активностью, сновидениями, которые заставляют пациента действовать соответственно их содержанию, что может иногда вести к агрессивному поведению. Расстройство поведения во время REM-фазы сна встречается у 25-50% пациентов с БП.

По результатам двух серий наблюдений отмечено, что при данном состоянии был эффективен клоназепам (0,5-2 мг). Однако препарат в некоторых случаях вызывал седацию, обострение обструкции дыхания и повышенный риск падений. В двух открытых исследованиях (*класс III*) сообщались противоречивые данные о применении прамипексола при расстройстве поведения во время REM-фазы сна у лиц с БП (Schmidt et al., 2006; Olson et al., 2000). Большинство антидепрессантов, особенно СИОЗС и миртазапин, ухудшали проявления синдрома беспокойных ног, периодические движения конечностей и расстройства поведения во время REM-фазы сна (*класс IV*) (Antonini et al., 2006).

Проблемы со сном в ночное время. Проблемы со сном в ночное время включают поверхностный и фрагментарный сон, никтурию, трудности переворачивания в постели, синдром беспокойных ног, яркие сновидения, галлюцинации и дистонию (Wetter et al., 2000; Lees et al., 1988; Ferreira et al., 2006).

В двух контролируемых плацебо испытаниях показано, что стандартная леводопа или леводопа CR, принимаемые перед сном, уменьшали дискинезии и утреннюю скованность, увеличивая при этом продолжительность сна.

В контролируемом плацебо исследовании *II класса* продемонстрировано, что перголид улучшал удовлетворенность сном и делал сон фрагментарным (Comella et al., 2005). Согласно данным небольшого открытого испытания (*класс III*), инъекции апоморфина на ночь уменьшали ночные пробуждения, никтурию и акинезию (Reuter et al., 1999; Poewe et al., 2007; Pahwa et al., 2007). Формы ротиготина, прамипексола и ропинирола с длительным высвобождением улучшали качество сна. В двух небольших открытых исследованиях *III класса* сообщалось об улучшении подвижности по утрам и качества сна; однако при приеме каберголина на ночь ухудшался фрагментарный сон (Romigi et al., 2006; Hogg et al., 2003).

Улучшение сна отмечалось в двух контролируемых плацебо исследованиях *II класса* при лечении мелатонином, что не сопровождалось побочными эффектами (Dowling et al., 2005; Medeiros et al., 2007). Назначение золпидема и кветиапина (*класс IV*) способствовало уменьшению бессонницы (Abe et al., 2005; Juri et al., 2005). Небольшие дозы клозапина снижали акатизию и тремор в ночное время (*класс IV*) (Linazasoro et al., 1993). В открытом исследовании *III класса* сообщалось о менее частом мочеиспускании в ночное время при приеме десмопрессина в виде назального спрея (Suchowersky et al., 1995). Однако препарат не рекомендуется назначать пациентам пожилого возраста.

Подготовил **Станислав Костюченко**

Оригинальный текст документа читайте на сайте www.eaneurology.org