РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ болезни Паркинсона

Болезнь Паркинсона является вторым по распространенности связанным с возрастом нейродегенеративным заболеванием, поражающим около 1,7% лиц старше 65 лет. Характерной нейропатологической особенностью данного состояния является потеря дофаминергических нейронов, образование и накопление телец Леви в компактном слое черной субстанции. Несмотря на значительные достижения в области диагностики и лечения болезни Паркинсона, поиск эффективных лекарственных средств продолжается. Shengdi Chen et al. в статье «The recommendations of Chinese Parkinson's disease and movement disorder society consensus on therapeutic management of Parkinson's disease», опубликованной в журнале *Translational Neurodegeneration* (2016; 5:12), представили обзор рекомендаций китайского общества по лечению болезни Паркинсона и двигательных расстройств с целью помочь врачам оптимизировать подходы к ведению больных с данной патологией и улучшить клинические результаты.

Клиническую картину болезни Паркинсона (БП) составляют моторные симптомы, такие как тремор покоя, мышечная ригидность и постуральная неустойчивость, а также немоторными в виде психических нарушений, нарушений сна и бодрствования, вегетативных нарушений и депрессии (Kalia, 2015; Chaudhuri, 2006; Chaudhuri, 2009; Chen, 2012).

На проявление моторных симптомов БП можно повлиять путем применения препаратов, усиливающих дофаминергическую функцию, среди которых леводопа, агонисты дофамина, ингибиторы моноаминоксидазы типа В (МАО-В), ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ), амантадин и бензгексол. Леводопа считается наиболее эффективным из вышеперечисленных лекарственных средств. Однако следует учесть, что постоянное применение этих препаратов приводит к снижению их эффективности и усугублению моторной симптоматики. Кроме того, эти средства не оказывают значимого влияния на ряд немоторных симптомов БП.

Общие принципы лечения

Комплексный подход к лечению

Моторные и немоторные симптомы, проявляясь одновременно или последовательно в течение заболевания, негативно сказываются на бытовой и социальной жизни пациентов. Поэтому терапия БП должна быть комплексной и направленной на коррекцию этих симптомов. В настоящее время к рекомендованным лечебным методам относятся фармакотерапия, хирургическое вмешательство, физические упражнения и другие реабилитационные мероприятия, психологическое консультирование. Основным методом является фармакотерапия, которая назначается в течение всего курса лечения, в то время как хирургическое лечение считается эффективным его дополнением.

По мнению авторов рекомендаций, применяющиеся на сегодня терапевтические стратегии направлены больше на решение симптоматических проблем, нежели на выявление болезнь-модифицирующих свойств. Поэтому лечение пациентов с БП должно быть также сосредоточено на обеспечении долгосрочного терапевтического эффекта.

Как отмечают Shengdi Chen et al., оптимально подобранная терапия может не только уменьшить симптомы заболевания, но и улучшить качество жизни больных.

Принципы фармакотерапии

Медикаментозное лечение, в частности болезнь-модифицирующими препаратами, и физические упражнения должны назначаться на ранних стадиях БП. Это поможет не только уменьшить проявление симптомов, но и замедлить прогрессирование заболевания. Важно соблюдать принципы титрования доз для того, чтобы избежать развития острых побочных реакций на препарат, получить удовлетворительный клинический эффект при применении низких дозировок, а также уменьшить количество моторных осложнений. Примечательно, что дискинезия реже развивается у пациентов с БП в Китае, нежели в западных странах (Chun-Feng, 2003; Zhang, 2014; Chen, 2014).

Лечение БП должно основываться на доказательной медицине, хотя индивидуальный поход к пациенту также возможен. Другими словами, для того чтобы принять решение о назначении того или иного препарата, необходима комплексная оценка состояния

пациента, в том числе основных симптомов, тяжести заболевания, а также других факторов, таких как когнитивная функция, возраст начала заболевания, профессиональная занятость пациента, сопутствующие заболевания, побочные эффекты препаратов, а также предпочтения пациента и его платёжеспособность. Во время лечения все усилия должны быть направлены на уменьшение проявления побочных эффектов или двигательных осложнений. Противопаркинсонические средства, особенно леводопу, следует отменять постепенно, чтобы избежать обострения заболевания или развития злокачественного синдрома отмены.

В зависимости от тяжести заболевания БП, выделяют раннюю (1-2,5 по шкале Хен и Яра) и позднюю (3-5 по шкале Хен и Яра) стадии. Далее представлены рекомендации по лечению для каждой стадии.

Лечение пациентов с ранней стадией болезни Паркинсона

Доказано, что БП быстрее прогрессирует на ранней, нежели на поздней стадии. Поэтому, как только установлен диагноз БП, лечащий врач должен назначать лечение, в частности с применением болезнь-модифицирующих препаратов, чтобы эффективно использовать имеющееся терапевтическое окно. Как правило, на ранних стадиях заболевания применяется монотерапия. Комбинированная терапия минимальными дозами препаратов может использоваться в случае неэффективности монотерапии или прогрессирования симптомов.

Препараты, использующиеся при БП, можно разделить на болезнь-модифицирующие и симптоматические. Однако порой болезнь-модифицирующие препараты могут оказывать благоприятное действие в отношении облегчения симптомов, и на оборот – симптоматические могут иметь болезнь-модифицирующий эффект. Основной целью назначения болезнь-модифицирующих лекарственных средств является попытка замедлить прогрессирование заболевания. Наиболее часто в клинической практике применяются ингибиторы МАО-В и агонисты дофаминовых рецепторов.

По данным клинических исследований, ингибиторы МАО-В (селегилин) в сочетании с токоферолом (исследование DATATOP) и разагилином (исследование ADAGIO) могут замедлить прогрессирование БП (Parkinson Study Group, 1993; Olanow, 2009). Более того, некоторые ученые предполагают наличие болезнь-модифицирующих свойств у агонистов дофаминовых рецепторов, таких как прамипексол (CALM-PD) и ропинирол (REAL-PET) (Parkinson Study Group CALM Cohort Investigators, 2009; Whone, 2003).

Принципы выбора лекарственного средства

Рекомендации по ведению пациентов на ранних стадиях БП без когнитивного нарушения включают:

1. Назначение неэрготаминовых агонистов дофаминовых рецепторов.
2. Назначение только ингибиторов МАО-В или в комбинации с токоферолом.
3. Назначение амантадина.
4. Назначение леводопы в комбинации с ингибиторами декарбоксилазы (леводопа / бенсеразид или леводопа / карбидопа).
5. Назначение леводопа / карбидопа + ингибиторы КОМТ.
6. Назначение антихолинергических соединений (бензгексол).

Препаратами первой линии для лечения пациентов с поздним началом БП или ранним началом с когнитивными нарушениями являются леводопа в сочетании с ингибиторами декарбоксилазы. Однако по мере того, как заболевание прогрессирует, возможно добавление в схему лечения агонистов дофаминовых рецепторов, ингибиторов МАО-В или КОМТ. Бензгексол не рекомендуется из-за вероятного развития тяжелых побочных эффектов, особенно у пожилых пациентов мужского пола.

Принципы выбора лекарственного средства должны основываться на особенностях каждого конкретного больного. У более молодых пациентов с ранним началом заболевания рекомендовано начинать лечение с агонистов дофаминовых рецепторов, ингибиторов МАО-В или Сталево. Назначение агонистов дофаминовых рецепторов, в частности прамипексола, предпочтительно при преобладании проявлений тремора и при наличии депрессии, в то время, как ингибиторы МАО-В – при нарушениях походки.

Амантадин можно использовать на начальных стадиях лечения болезни БП, особенно больным с легкими или умеренными проявлениями брадикинезии и тремора. В качестве дополнительной терапии допускается комбинация с селегелином.

Если целью терапии является существенно улучшить моторную симптоматику, например это необходимо для профессиональной деятельности пациента, лечение можно начать с комбинации леводопы и ингибиторов декарбоксилазы или Сталево. Кроме того, минимальные дозы агонистов дофаминовых рецепторов, ингибиторов МАО-В или амантадина можно сочетать с минимальным дозами леводопы и ингибиторов декарбоксилазы. Антихолинергические препараты рекомендованы пациентам с преобладанием проявлений тремора, при этом, однако, необходим тщательный мониторинг побочных эффектов.

Алгоритм монотерапии на ранней стадии БП представлен на рисунке 1. Схема комбинированной терапии на ранней стадии БП представлена на рисунке 2.

Препараты выбора для лечения ранней стадии болезни Паркинсона

Леводопа и ингибиторы декарбоксилазы. Рекомендованная начальная доза составляет 62,5-125 мг 2-3 раза в сутки, дозировку стоит постепенно повышать до улучшения симптомов или придерживаться соответствующей дозы до исчезновения побочных эффектов. Препарат следует принимать за час до еды или через полтора часа после. Ранее считалось, что применение леводопы в начале заболевания ассоциируется с развитием дискинезий. Однако в нескольких исследованиях было доказано, что низкие дозы леводопы (≤ 400 мг/сут) не влияют на повышение риска развития

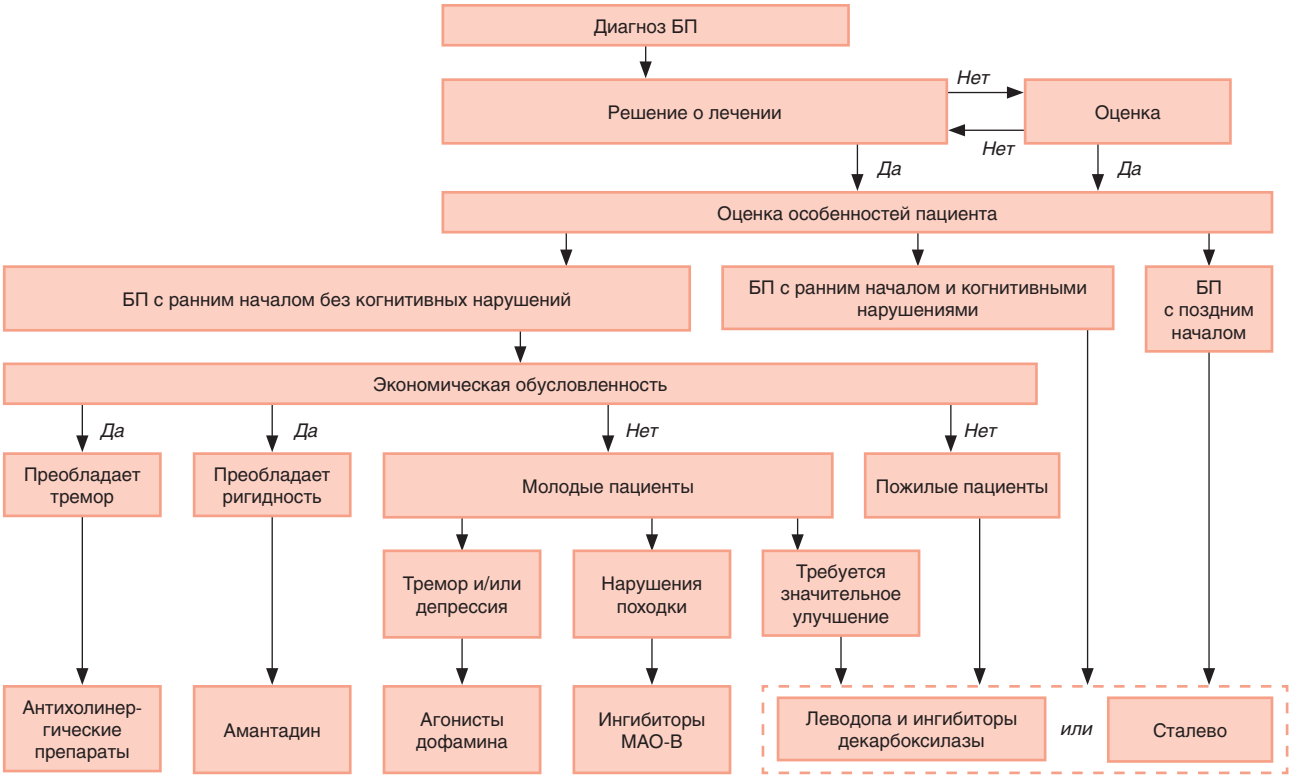

Рис. 1. Алгоритм монотерапии ранней стадии болезни Паркинсона

дискинезий (Chun-Feng, 2003; Zhang, 2014; Warren Olanow, 2013), тот же результат был получен и в исследовании Olanow (Chen, 2014). Препаратам быстрого высвобождения леводопа / бенсеразид и леводопа / карбидопа свойственно стремительное наступление эффекта по сравнению с формами выпуска контролируемого высвобождения, для которых характерна низкая биологическая доступность. Поэтому лечащим врачам нужно соблюдать осторожность, назначая пациентам одновременно препараты быстрого и контролируемого высвобождения. Кроме того, препараты должны с осторожностью назначаться при обострении язвенной болезни желудка. Важно отметить, что абсолютным противопоказанием к их применению является закрытоугольная глаукома. Диспергируемый препарат леводопа / бенсеразид после приема внутрь быстро всасывается и достаточно быстро начинает действовать. Поэтому его рекомендуют пациентам с утренней акинезией, замедленным периодом «включения», наличием периода «выключения» в обеденное время и дисфагией (Weng, 2001).

Агонисты рецепторов дофамина. Неэрготаминовые агонисты дофаминовых рецепторов, как правило, используются в качестве препаратов первой линии (Albin, 2003; Blandini, 2014; Horstink, 2006; Li, 2013; Olanow, 2001; Wen, 2006) и особенно подходят для применения на ранних стадиях БП. Их длительный период полураспада дает возможность избежать импульсного воздействия на постсинаптическую мембрану стриатума, уменьшая таким образом вероятность развития моторных осложнений. Дозировку агонистов дофамина необходимо повышать постепенно, чтобы, с одной стороны, обеспечить удовлетворительный терапевтический эффект, а с другой – свести к минимуму возможность развития побочных реакций. При приёме агонистов дофаминовых рецепторов могут возникать такие же побочные реакции, как и при приеме леводопы. Однако агонисты дофаминовых рецепторов реже вызывают колебание моторной симптоматики и дискинезий, а чаще – ортостатическую гипотензию, отек лодыжек и расстройства сознания. Есть два типа агонистов дофаминовых рецепторов: эрготаминовые (бромокриптин, перголид, дигидроэргокриптин, каберголин и лизурид) и неэрготаминовые (прамипексол, ропинирол, пирибедил, ротиготин и апоморфин). В настоящее время препараты эрготамина не рекомендуются из-за возможности развития тяжелых побочных реакций, таких как нарушение работы клапанов сердца и фиброз легочной плевры (Tran, 2015; Wang, 2015; De Vecchis, 2013).

К рекомендованным агонистам дофаминовых рецепторов относят:

- Прамипексол. Этот препарат представлен в форме быстрого и медленного высвобождения вещества. В рандомизированном двойном исследовании было проведено сравнение этих двух форм выпуска. По результатам исследования было установлено, что начальная доза прамипексола быстрого высвобождения должна составлять 0,125 мг 3 раза в сутки; затем ее еженедельно увеличивают на 0,125 мг, распределяя на три приема в сутки. Средняя эффективная клиническая доза составляет 1,5-2,25 мг/сут, а максимальная 4,5 мг/сут (Wen, 2006). Прамипексол быстрого высвобождения может быть заменен пролонгированной формой в такой же дозировке как сразу, так и постепенно, в течение нескольких дней (Wen, 2006; Wang, 2014).

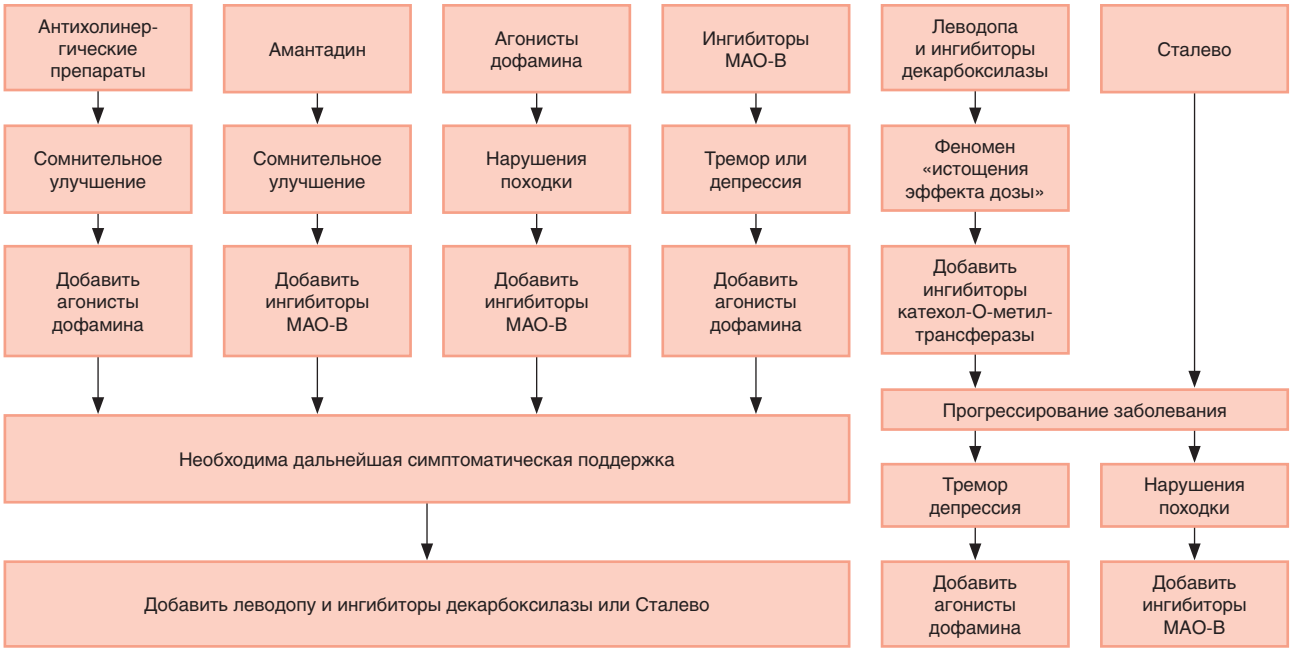

Рис. 2. Схема комбинированной терапии ранней стадии болезни Паркинсона

- Пролонгированная форма пирибедила. Начальная дозировка составляет 50 мг/сут или 25 мг 2 раза в сутки в течение 1-й недели и повышается до 50 мг 2 раза в сутки начиная со второй недели. Средняя эффективная дозировка составляет 50 мг 3 раза в сутки, а максимальная – 250 мг/сут (редко применяется).
- Ропинирол. Начальная доза составляет 0,25 мг 3 раза в сутки, ее можно повышать еженедельно до достижения целевой дозы препарата 1,0 мг 3 раза в сутки. Обычно эффективным диапазоном доз является 1,0-3,0 мг 3 раза в сутки, а максимальной дозой – 24 мг/сут (используется редко) (Zhang, 2013).
- Ротиготин. Начальная доза должна составлять 2 мг 1 раз в сутки и может повышаться на 2 мг еженедельно. Средняя эффективная доза составляет 6-8 мг/сут для ранней стадии БП и 8-16 мг – на поздних стадиях (Zhang, 2015).

Ингибиторы МАО-В. К этой группе препаратов относятся селегилин и разагилин. Эти вещества рекомендованы к применению как на ранних, так и на поздних стадиях лечения БП, особенно при раннем начале или впервые выявленном заболевании. Начальная доза селегилина составляет 2,5-5 мг 2 раза в сутки. Препарат следует принимать утром и в обеденное время, но не вечером, чтобы избежать бессонницы. Возможна комбинация с токоферолом (2000 МЕ) (Parkinson Study Group, 1993). Рекомендуемая доза разагилина составляет 1,0 мг 1 раз в сутки после завтрака (Hoy, 2012; Zhang, 2013). Ингибиторы МАО-В следует с осторожностью применять у пациентов с язвой желудка. Следует избегать их комбинации с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), производными 5-гидрокситриптамина, поскольку это может привести к появлению тяжелых побочных реакций (Aarts, 2014; EM, 2012).

Ингибиторы КОМТ. Одной из основных причин развития моторных осложнений является «импульсная» стимуляция стриарных дофаминовых постсинаптических рецепторов. Ингибиторы КОМТ обеспечивают стабильную стимуляцию этих рецепторов. Комбинация энтакапон / леводопа / карбидопа, рекомендуется на ранних стадиях БП для улучшения состояния пациента и предотвращения развития осложнений двигательной системы (Olanow, 2004). Однако, еще не до конца установлено, может ли раннее назначение Сталево отстрочить начало моторных осложнений или дискинезий (Zhang, 2003). На поздних стадиях БП в схему лечения возможно добавление энтокапона или толкапона, когда терапевтический эффект комбинации леводопа / бенсеразид или леводопа / карбидопа уменьшается (Warren, 2013). Дозировка энтакапона составляет 100–200 мг на один прием, а частота приема, как правило, совпадает с комбинацией леводапа / бенсеразид или леводопа / карбидопа (Zhang, 2003, Ding, 2005). Препарат рекомендуется принимать одновременно с этой комбинацией. Дозировка толкапона составляет 100 мг 3 раза в сутки, причем первый раз препарат следует принимать вместе с комбинацией леводопа / бенсеразид или леводопа / карбидопа или отдельно от нее, а далее – каждые 6 часов, независимо от приема других лекарственных средств, с максимальной дозой 600 мг/сут (Haasio, 2001). Побочные эффекты от приема ингибиторов КОМТ включают диарею, головную боль, потливость, сухость во рту, повышение уровня аланинаминотрансферазы (АлАТ), абдоминальную боль и изменение цвета мочи. Толкапон может привести к повреждению печени; таким образом, необходим тщательный мониторинг функции печени, особенно в первые три месяца его приема.

Амантадин. Рекомендовано начинать принимать в дозировке 50-100 мг 2 раза в сутки, при этом последний

прием должен быть не позже 16:00. Амантадин может уменьшить проявления гипокинезии, ригидности и тремора, а также повлиять на дискинезию *(уровень доказательности С)*. С осторожностью следует назначать амантадин пациентам с почечной недостаточностью, эпилепсией, тяжелой язвенной болезнью и заболеваниями печени. В период лактации прием препарата противопоказан.

Антихолинергические препараты. Бензгексол (1-2 мг 3 раза в сутки) является наиболее распространенным антихолинергическим препаратом в Китае. Применяется, главным образом, у молодых пациентов с ранним началом заболевания. Препарат рекомендуют лицам, у которых преобладают симптомы тремора, поскольку другие противопаркинсонические препараты в этом случае, как правило, малоэффективны. Пациентов следует и информировать о том, что длительное применение может привести к когнитивному дефициту, поэтому необходим регулярный мониторинг когнитивных функций. К тому же, бензгексол не рекомендуется назначать пациентам старше 60 лет. Противопоказаниями к применению препарата являются закрытоугольная глаукома и гипертрофия простаты.

Лечение поздней стадии БП

Лечение поздней стадий БП это чрезвычайно сложная задача. Это заболевание имеет прогрессирующий характер, после длительного применения лекарственных средств снижается терапевтический эффект и появляются побочные реакции или двигательные осложнения (Walton-Hadlock, 2005; Bhidayasiri, 2008). Основные усилия лечащих врачей должны быть направлены на коррекцию моторных и немоторных симптомов.

Лечение двигательных осложнений

Двигательные осложнения, в том числе колебания моторных и немоторных симптомов и дискинезий, часто присутствуют на поздних стадиях БП (Aquino, 2015; Gershanik, 2010). В данном случае могут быть эффективными коррекция дозы или увеличение кратности приема препарата. Также положительные результаты могут быть получены и при хирургическом вмешательстве, например глубокой стимуляции мозга (Blandini, 2014; Olanow, 2004; Horstink, 2006, Pahwa, 2006; Waters, 2005; Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease, 2001).

Лечение двигательных флуктуаций

Наиболее распространенными колебаниями симптомов являются феномены «включения-выключения», а также «истощение эффекта дозы». Для коррекции последнего применяются разные виды терапии.

Лечение феномена «включения-выключения» достаточно сложное. Начинать терапию рекомендуется пролонгированными формами агонистов дофаминовых рецепторов или постоянно вводить микродозы леводопы или агонистов дофаминовых рецепторов (например, лизурида) (Albin, 2003; Olanow, 2004; Horstink, 2006; Pahwa, 2006; Waters, 2005; Bonuccelli, 2007).

Рекомендации по терапии феномена «истощения» эффекта дозы

1. Увеличение частоты приёма препарата с сохранением дневной дозы или соответственно увеличить общую дневную дозу.
2. Замена леводопы с немедленным высвобождением на леводопу с контролируемым или пролонгированным высвобождением для более длительного действия леводопы. Эти формы выпуска больше подходят для феномена истощения эффекта дозы на ранних стадиях БП. Из-за низкой биодоступности дозировка леводопы с контролируемым высвобождением должна быть увеличена на 20-30 %. По данным Американского руководства, это не может повлиять на вероятности стадий «выключения» (*уровень доказательности С*) (Pahwa, 2006), в то время как руководство Великобритании NICE рекомендует этот приём при поздних стадиях БП, но не как терапию первого выбора (*уровень доказательности В*) (NICE, 2000).
3. Используйте агонисты дофаминовых рецепторов с длительным периодом полувыведения, в том числе прамипексол и ропинирол (*уровень доказательности В*), каберголин и апоморфин (*уровень доказательности С*), однако бромокриптин не уменьшает длительность стадии «выключения» (*уровень доказательности С*) (Pahwa, 2006). Другие агонисты дофаминовых рецепторов могут быть использованы для замены назначенных препаратов, которые перестали оказывать эффективное действие.
4. Использование ингибиторов КОМТ для создания длительной дофаминергической стимуляции стриатума, в том числе энтакапон (уровень доказательности А) и толкапон (*уровень доказательности В*) (Pahwa, 2006).
5. Использование ингибиторов МАО-В, такие как разагилин (*уровень доказательности А*) и селегилин (*уровень доказательности С*) (Pahwa, 2006).
6. Необходимо минимизировать влияние белковой диеты на всасывание леводопы и проникновение её через гематоэнцефалический барьер. Препарат следует принимать за 1 час до или через 1,5 часа после приёма пищи.
7. Эффективно хирургическое вмешательство, такое как глубокая стимуляция субталамического ядра (*уровень доказательности С*).

Лечение дискинезий

В эту категорию входят дискинезия пика дозы, двухфазная дискинезия и дистония.

Постоянное введение микродоз леводопы или агонистов дофаминовых рецепторов может быть так же эффективна при дискинезиях, как и при флуктуации симптомов. Однако до сих пор не доказано, могут ли пероральные формы препаратов быть эффективны в этом случае. В настоящее время проводятся клинические исследования по другим препаратам для лечения дискинезий, в том числе антагонистам аденозиновых

Рекомендации по лечению дискинезии пика дозы

1. Уменьшение однократной принимаемой дозы с увеличением частоты приема леводопы / бенсеразида или леводопы / карбидопы; добавление агонистов дофаминовых рецепторов или ингибиторов КОМТ, если снижение дозы леводопы вызвало ухудшение моторных симптомов.
2. Включение амантадина в схему лечения.
3. Добавление атипичных нейролептиков, например клозапина. При этом необходимо начинать с минимальной дозировки и постепенно ее повышать, тщательно проверяя количество гранулоцитов.
4. Замена пролонгированных форм леводопы на формы выпуска короткого действия, чтобы избежать кумулятивного эффекта, который может усугубить дискинезию.

Рекомендации по лечению двухфазной дискинезии

1. Замена пролонгированных форм леводопы на формы выпуска короткого действия, в частности диспергируемый медопар. Это может помочь избежать дискинезии «начала дозы».
2. Добавление агонистов дофаминовых рецепторов с длинным периодом полувыведения или ингибиторов КОМТ, которые могут продлить период полувыведения леводопы. Это может помочь избежать дискинезии «конца дозы», а также уменьшить проявление дискинезии «начала дозы».

рецепторов A2A, которые влияют на недофаминовые рецепторы в базальных ганглиях.

Для лечения утренней дистонии рекомендуется вечером принимать препараты леводопы медленного высвобождения или пролонгированные формы агонистов дофаминовых рецепторов, а утром, перед тем как встать с постели – препараты леводопы быстрого высвобождения, в частности диспергируемый мадопар. Лечение дистонии, связанной с феноменом «включения», практически такое же, как и дискинезии «пика дозы». Кроме того, при дискинезиях также может быть эффективным хирургическое вмешательство (Heumann, 2014; Munhoz, 2014; Kim, 2015; Martinez-Ramirez, 2015; Pilleri, 2015).

Лечение постуральной неустойчивости

Постуральная неустойчивость является наиболее частой причина падений у пациентов на поздних стадиях БП. Этот синдром проявляется при постуральных изменениях: пациенты теряют равновесие, оборачиваясь, вставая или нагибаясь. В настоящее время не существует эффективных терапевтических подходов, однако в отдельных случаях может быть получен положительный результат при коррекции дозы или добавлении других препаратов. На начальных этапах могут оказаться полезными физические упражнения, направленные на укрепление центра тяжести и равновесия (Grimbergen, 2004). В случае необходимости такие пациенты требуют усиленного ухода, а также могут использовать костыли или инвалидные кресла.

Лечение немоторных симптомов

Немоторные симптомы очень часто проявляются у пациентов на поздних стадиях БП. Они включают в себя нарушения чувствительности, психические расстройства, расстройства вегетативной нервной системы и нарушения сна, которые требуют активного вмешательства и лечения.

Лечение расстройств психики

Наиболее частыми психическими нарушениями на поздних стадиях БП являются депрессия и/или тревожность, иллюзии, когнитивные расстройства и деменция. Прежде всего, необходимо определить, вызваны ли эти симптомы противопаркинсоническими препаратами или обусловлены непосредственно заболеванием. Для коррекции симптомов психических расстройств, спровоцированных приёмом препаратов, рекомендуется снижение дозировки или их отмена, в зависимости от риска, в следующем порядке: антихолинергические препараты, амантадин, ингибиторы МАО-В и агонисты дофаминовых рецепторов. Если симптомы не исчезают после принятых мер, необходимо постепенно снизить дозировку леводопы / бенсеразида или леводопы / карбидопы без усугубления моторных симптомов БП. Если же и после этого не был достигнут удовлетворительный результат, значит симптомы обусловлены непосредственно самим заболеванием. В таком случае следует рассмотреть вопрос о медикаментозной терапии психических расстройств. Кветиапин или клозапин рекомендованы для пациентов с галлюцинациями и иллюзиями. Клозапин имеет немного более сильный эффект, нежели кветиапин, но при его приеме есть небольшая вероятность развития агранулоцитоза (1-2%). Поэтому необходим тщательный контроль формулы крови. По некоторым данным, среди пациентов с БП, принимающих нейролептики, повышается количество летальных исходов. Отмечено, что у кветиапина этот показатель ниже, но всё же увеличен (Weintraub, 2016). Пимавансерин, избирательный обратимый агонист рецепторов 5-гидрокситриптамина 2A (5-HT_{2A}), был одобрен Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) (Hunter, 2015). Данные из второй и третьей фазы клинических исследований показывают, что пимавансерин – безопасное и эффективное средство при психозах у пациентов с БП (Abbas, 2008; Cummings, 2014). Результаты исследований свидетельствуют о значительном уменьшении количества галлюцинаций и бредовых идей у пациентов с психозом при БП без ухудшений со стороны моторных симптомов (Abbas, 2008; Cummings, 2014). Для терапии депрессии и/или тревожности рекомендовано использование агонистов дофаминовых рецепторов, особенно прамипексола, который одновременно улучшает моторное симптомы и депрессию, или СИОЗС. Лоразепам и диазепам эффективны при раздражительности у пациентов с БП. Ингибиторы

холинэстеразы, такие как ривастигмин и донепезил, а также мемантин рекомендованы для лечения когнитивных расстройств и деменции. Ривастигмин рекомендован в качестве препарата первой линии выбора (Ferreira, 2013; Mamikonyan, 2015).

Лечение нарушений вегетативной нервной системы

Наиболее частые симптомы нарушений вегетативной нервной системы проявляются в виде запоров, нарушений мочеиспускания и ортостатической гипотензии. Для улучшения перистальтики кишечника рекомендуется адекватный приём жидкости, употребление в пищу фруктов, овощей, пищевых волокон и лактулозы (10-20 г/сут) или мягких слабительных. Может быть полезна традиционная китайская медицина (ревень, алоэ, листья сены). Также эффективными могут быть препараты, усиливающие моторику желудка, такие как домперидон или мозаприд. При одновременном использовании антихолинергических препаратов с другими противопаркинсоническими средствами, их прием следует прекратить. Для лечения частого мочеиспускания, недержания мочи рекомендуются периферические антихолинергические препараты, такие как оксибутинин, пропантелин и толтеродин. Для пациентов с арефлексией детрузора рекомендованы холинергические препараты, которые необходимо приниматься с осторожностью, поскольку они ухудшают моторные симптомы при БП. В случае задержки мочеиспускания, нужно выполнять периодическую катетеризацию. Если задержка мочеиспускания обусловлена гипертрофией простаты, необходимо хирургическое вмешательство. Пациентам с ортостатической гипотензией рекомендовано увеличить приём соли и жидкости, приподнять ту часть кровати, где находится голова во время сна и избегать резкого перехода в вертикальное положение из положения лежа или сидя. Также полезно использовать эластические чулки для ног. Препарат мидодрин, высокоэффективный агонист α-адренорецепторов, рекомендован как препарат первой линии выбора (Ferreira et al., 2013; Low et al., 1997; Jankovic et al., 1993). В качестве альтернативы может быть назначен домперидон, селективный антагонист периферических дофаминовых рецепторов (Seppi, 2011; Schoffer, 2007; JM, 2001).

Лечение расстройств сна

Нарушения сна очень часто встречаются у пациентов с БП. Они проявляются в виде бессонницы, нарушений поведения во время фазы сна с быстрыми движениями глаз (БДГ-фазы) и чрезмерной сонливости днём. Во время бессонницы пациенту сложно поддерживать непрерывный сон. Частое пробуждение может привести к появлению тремора во время фазы быстрого сна. Пациенты не могут перевернуться на другой бок во время сна или у них может отмечаться никтурия, что обусловлено утратой дофаминергической активности. При ночных симптомах БП может быть эффективным дополнительное применение леводопы с контролируемым высвобождением, агонистов дофамина или ингибиторов КОМТ перед сном. Для пациентов, принимающих селегилин или амантадин вечером, время приёма медикаментов должно быть откорректировано, то есть селегилин необходимо принимать утром и в полдень, амантадин следует принимать не позднее 16:00. Если расстройства сна не исчезают, нужно снизить дозировки или даже отменить препараты. В качестве альтернативы рекомендованы снотворные с коротким периодом действия или седативные препараты. При нарушениях поведения во время БДГ-фазы сна перед сном можно принимать клоназепам. Также чрезмерная сонливость днём может быть связана с тяжелой степенью БП и снижением когнитивных способностей или с использованием агонистов дофаминовых рецепторов и леводопы. Если сонливость появляется после приёма медикаментов, то скорее всего это может быть показателем передозировки. В таком случае следует снизить дозу препарата. Эффективность модафинила для лечения чрезмерной дневной сонливости при БП оценивалась в трех рандомизированных клинических исследованиях, в которых были получены достаточно противоречивые результаты (Seppi, 2011; Hogl, 2002; Adler, 2003; Ondo, 2005). Только в одном двойном слепом рандомизированном контролируемом плацебо клиническом исследовании проводилось изучение эффектов метилфенидата (30 мг/сут) для терапии чрезмерной дневной сонливости или снижения энергичности у пациентов с БП (Mendonca, 2007). Несмотря на то, что были получены положительные результаты, данных для заключения о безопасности и эффективности терапии метилфенидатом чрезмерной дневной сонливости или чрезмерной энергичности при БП в настоящее время недостаточно (Seppi, 2011). Замена леводопы с быстрым высвобождением на леводопу с контролируемым высвобождением может предотвратить или уменьшить появление сонливости после приёма препарата.

Лечение сенсорных расстройств

Наиболее частыми соматосенсорными нарушениями, проявляющимися у пациентов с БП, являются гипосмия, болевой синдром или потеря чувствительности, синдром беспокойных ног (Chen, 2012; Munhoz, 2015). Гипосмия, по всей вероятности, появляется за несколько лет до проявления моторных расстройств (Doty, 1988; Quinn, 1987). К сожалению, на сегодня не найдено эффективных методов ее коррекции.

Болевой синдром или потеря чувствительности особенно часто встречаются у пациентов с прогрессирующей БП и могут быть обусловлены как непосредственно заболеванием, так и сопутствующими поражениями костей и суставов. Если болевой синдром или потеря чувствительности прекращаются во время периода действия медикаментов, а в периоды прекращения действия возобновляются, то наиболее вероятная причина это наличие у пациента БП. В таком случае рекомендовано использование агонистов дофаминовых рецепторов с длительным периодом полувыведения или ингибиторов КОМТ для пролонгации периода действия. Если причина не в заболевании,

то показана соответствующая симптоматическая терапия.

У пациентов с БП и синдромом беспокойных ног хорошие результаты продемонстрировал приём агонистов дофаминовых рецепторов таких, как прамипексол или ропинирол за 2 часа до сна, а также прием леводопы. При резистентности к дофаминергическим препаратам могут быть назначены производные опиоидов.

Хирургическое лечение

Хирургическое вмешательство назначается при отсутствии значимого улучшения моторных симптомов и появлении выраженных двигательных флуктуаций или дискинезий. Разрушение ядер и глубокая стимуляция мозга – основные хирургические манипуляции при БП. Первым выбором лечения является глубокая стимуляция мозга по причине малоинвазивности, безопасности и возможности контроля (Pahwa, 2006). Показаниями к проведению глубокой стимуляции мозга при БП являются:

- идиопатическая БП более 5 лет и стадии 2,5-4 (по шкале Хен и Яра);
- возраст до 75 лет;
- хорошая восприимчивость к леводопе / бенсеразиду или леводопе / карбидопе на ранних стадиях заболевания (тест с нагрузкой леводопой показывает более чем 30% улучшение симптомов моторных расстройств по шкале UPDRS-III, хотя эффективность приёма препаратов снижается) (Charles, 2002; Morishita, 2011; Steiger, 1992);
- появление выраженных двигательных флуктуаций или дискинезий, влияющих на качество жизни пациента;
- отсутствие деменции и тяжелых психических расстройств (Chinese research group on deep brain stimulation in Parkinson's disease, 2012).

Как отмечают авторы рекомендаций, глубокая стимуляция мозга только снижает моторные симптомы, но не является средством излечения заболевания. После нее пациенту также необходимо принимать препараты, хотя дозировка может быть снижена. Глубокая стимуляция мозга демонстрирует хорошую терапевтическую эффективность при треморе конечностей и/или мышечной ригидности, однако у больных БП с постуральной неустойчивостью положительные эффекты незначительны. Мишенями для глубокой стимуляции мозга являются субталамические ядра и бледный шар. Хорошая предоперационная восприимчивость к леводопе может служить прогностическим признаком для пациентов с назначенной глубокой стимуляцией субталамических ядер *(уровень доказательности B)* (Pahwa, 2006). Более молодые пациенты с короткой длительностью заболевания демонстрируют лучшие результаты, чем более пожилые с большей длительностью *(уровень доказательности C)* (Pahwa, 2006). Тем не менее нет очевидной взаимосвязи между результатами стимуляции бледного шара или вентральных ядер таламуса и общим прогнозом после глубокой стимуляции мозга *(уровень доказательности D)* (Pahwa, 2006).

Физические упражнения и другие дополнительные методики

По мнению некоторый ученых, физические упражнения и другие дополнительные методики (йога, массаж, акупунктура, иглорефлексотерапия, танцы и фитотерапия) эффективно влияют на снижение выраженности симптомов моторных нарушений и даже возможное снижение скорости прогрессирования заболевания (Zigmond, 2014; Li, 2012; Dong, 2016). Подобные подходы помогают пациентам с нарушениями походки, постуральной нестабильностью, расстройствами речи и дисфагией, поскольку улучшают способность к самообслуживанию, самостоятельному передвижению и способствуют повышению эффективности принимаемых медикаментов (Tickle-Degnen, 2010; Ebersbach, 2010; Allen, 2010; Dibble, 2009; Hackney, 2008).

Психологическая поддержка

У пациентов с БП довольно часто встречаются психологические расстройства, такие как тревожность и депрессия. Эти расстройства становятся факторами риска, которые снижают качество жизни пациентов и влияют на эффективность терапии БП. Поэтому во время терапии пациентам следует сосредоточиться не только на моторных нарушениях, но и на симптомах расстройств. Для достижения более приемлемых результатов рекомендуется психологическая поддержка и антидепрессанты.

Уход за больными

Правильный уход, в том числе и с привлечением среднего медицинского персонала, должен быть использован в качестве вспомогательного средства для медикаментозной терапии, а также для контроля за состоянием пациента и за проявлением симптомов.

Выводы

Болезнь Паркинсона – тяжелое прогрессирующее заболевание, характеризующееся множеством осложнений, особенно на поздних стадиях. Рекомендации по ведению пациентов с БП могут помочь практикующим врачам выбрать правильную стратегию терапии. Прежде чем принимать решение относительно лечения пациента с БП, необходимо учесть доминирующие симптомы и тяжесть заболевания, ответ на предыдущую терапию, в том числе ее эффективность, наличие побочных эффектов, феномена «включения-выключения». Что касается терапевтического ответа, то эффективность препаратов отличается у каждого пациента. Кроме того, одному и тому же пациенту часто необходима коррекция терапии по мере прогрессирования заболевания. Поэтому в лечении БП не может быть стандартных шаблонов. Важно понимать, что терапия будет эффективной лишь в том случае, когда, опираясь на руководство, врач подбирает для пациента индивидуальную схему лечения.

Подготовила ***Лариса Калашник***

Оригинальный текст документа читайте на сайте www.movementdisorders.org