

УДК: 616.858-085

Е.А. Статинова, А.М. Бубликова, Ю.И. Коценко, В.С. Сохина

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького*

Реферат: В данной статье представлен современный взгляд на проблему лечения паркинсонизма. Определены ведущие стратегические направления лечения, которые включают в себя ряд последовательных этапов. Представлены основные группы препаратов. Освещены осложнения применяемой терапии.

Ключевые слова: паркинсонизм, дофаминергическая терапия, осложнения

Лечение болезни Паркинсона в настоящее время требует от врача умения хорошо ориентироваться в тех разнообразных клинических ситуациях, большинство из которых носит ятрогенный характер и закономерно развивается при лечении современными антипаркинсоническими препаратами. Подавляющая часть пациентов с болезнью Паркинсона находится сейчас на этапе постоянного лечения дофаминергическими средствами, которые не только существенно меняют привычную клиническую картину паркинсонизма, но и служат причиной целого ряда побочных эффектов, требующих дифференцированного терапевтического подхода. Эти явления и служат одной из причин так называемого патоморфоза болезни Паркинсона, развивающегося при длительном лечении препаратами леводопы.

На сегодняшний день остаются актуальными принципы дофаминергической терапии, которые были разработаны более четверти века назад: повышение синтеза дофамина (ДА) в мозге; стимуляция процесса выброса ДА из пресинаптической терминали; стимуляция рецепторов, чувствительных к ДА; торможение процесса обратного поглощения ДА пресинаптическими структурами; торможение катаболизма ДА. Эти принципы терапии направлены на разные звенья функционирования синапса, но в итоге обеспечивают достижение разными путями одной и той же цели: повышение функциональной активности дофаминергического синапса, скомпрометированного при болезни Паркинсона [1, 2, 9, 14, 18].

Реализация первого принципа терапии достигается использованием предшественника ДА — леводопы (сам ДА не проникает через гематоэнцефалический барьер и поэтому не может быть пригодным для лечения). Но в последние годы леводопы в чистом виде практически не применяется: она назначается в

комбинации с ингибиторами дофадекарбокксилазы в виде таких препаратов как мадопар или наком (существует около 30 аналогов этих базовых препаратов, содержащих леводопу). Благодаря последним значительно уменьшаются побочные эффекты леводопы со стороны висцеральных органов и усиливается её церебральное действие [2]. Складывается впечатление, что наком постепенно вытесняется на мировом рынке лекарственных средств мадопаром, так как последний сейчас представлен в более разнообразных формах (стандартный в нескольких формах, быстродействующий (Ds), пролонгированный (Madopar HBS), комбинированный).

Второй принцип лечения обеспечивается мидантаном и его аналогами (их около 20).

Третий принцип терапии в настоящее время привлекает всё более пристальное внимание и обеспечивается агонистами дофаминовых рецепторов. Ведутся работы по созданию пролонгированных агонистов ДА-рецепторов, которые обладают способностью реже вызывать лекарственные дискинезии [3, 6, 11, 13, 15, 16].

Реализация четвёртого принципа достигается назначением трициклических антидепрессантов: блокируя обратный захват ДА, трициклические антидепрессанты потенцируют дофаминергическую трансмиссию и могут, следовательно, привлекаться для лечения болезни Паркинсона даже при отсутствии депрессии [5, 8].

Последний (пятый) принцип терапии получает всё большее распространение. Особую популярность приобрели ингибиторы моноаминоксидазы (MAO), так как им приписывают, помимо основного эффекта, продлевающего жизнь ДА в мозге, ещё и нейропротекторное действие. Менее широко применяют ингибиторы катехолметилтрансферазы (КОМТ): тасмар (он обнаруживает изредка гепатотоксический эффект) и комтан. Последний препарат лишён гепатотоксических свойств и набирает силу на мировом рынке антипаркинсонических средств [8].

По мере прогрессирования заболевания больной, как правило, расширяет арсенал используемых антипаркинсонических средств из числа вышеуказанных препаратов, так как при появлении необходимости повышения дозы дофасодержащего препарата выгоднее не повышать дозу последнего, а включать в

схему лечения другие дофаминергические средства, не содержащие леводопу, что позволяет усилить активность дофаминергического синапса и тем самым оптимизировать процесс лечения паркинсонизма. Благодаря этому удаётся частично избежать неприятных побочных эффектов, связанных с относительной избыточностью ДА, точнее — с гиперчувствительностью к нему или добиться улучшения состояния больного без усиления уже существующих побочных эффектов [20]. Все упомянутые выше типы антипаркинсонических средств имеют разную «точку приложения» в синапсе, хорошо сочетаются и даже предполагают совместное использование, так как, потенцируя эффект друг друга, позволяют оптимальным образом получить терапевтический эффект при минимальной дозе базового препарата [17, 20].

Однако было бы неправильно всегда начинать лечение болезни Паркинсона с дофаминергического препарата: поздние побочные эффекты рано или поздно неминуемо дадут о себе знать и попытки их преодоления далеко не всегда увенчаются успехом. В последнем случае пациент попадает в весьма неприятное положение: он не может отказаться от леводопы, так как самым мучительным для него состоянием является паркинсоническая акинезия и он готов постоянно терпеть любые гиперкинезы, лишь бы избавиться от гиподинамии. Поэтому общим правилом терапии болезни Паркинсона стало стремление лечить начальные стадии заболевания не леводопой, а другими препаратами из класса агонистов ДА, а саму леводопу по возможности резервировать до тех пор, пока без этих базовых препаратов уже становится невозможным удовлетворительно поддерживать функциональные возможности больного [3, 6, 19, 21].

Начало лечения леводопой должно в первую очередь подчиняться принципу «чем позже, тем лучше»; правда такая стратегия должна быть разумной: пациенту старше 60–70 лет рекомендуется сразу начинать лечение дофаминергическими препаратами (время предполагаемой оставшейся жизни не так уж велико), чтобы по возможности избавить оставшуюся часть жизни пациента от тягостного существования. По тем же соображениям не рекомендуют форсировать дозу леводопы. Чем меньше кумулятивная доза базового препарата, тем лучшие перспективы ожидают больного, тем позже наступают поздние побочные эффекты. Как известно, «откликаемость» на леводопу относится к одному из важных критериев, подтверждающих диагноз болезни Паркинсона. Отсутствие ожидаемого эффекта того или

иного препарата и настоятельные рекомендации врача по продолжению его применения должны быть обязательно аргументированы, быть понятными прежде всего самому врачу и поняты пациентом. Отсутствие ожидаемого эффекта леводопы должно вызывать сомнения в правильной диагностике заболевания, что должно повлечь за собой дообследование больного с целью уточнения истинной природы болезни. Для того чтобы убедиться в неэффективности лечения необходима отмена леводопы с последующим повторным осмотром пациента через несколько дней на фоне отсутствия специфического лечения, иногда значительно маскирующего основные проявления болезни [17].

Приведенные выше стратегические принципы терапии распространяются на все случаи болезни Паркинсона, независимо от её формы. Выбор конкретного препарата и способа его дозирования определяются, в первую очередь, стадией заболевания и наличием или отсутствием ятрогенных побочных эффектов, характером последних, а также типом новых симптомов, связанных с прогрессированием самого заболевания (деменция, депрессия, постуральные нарушения, дизартрия, периферическая вегетативная недостаточность, нарушения поведения, связанные с быстрым сном и др.) [10, 18].

Пациент с болезнью Паркинсона, несмотря на весь прогресс в понимании её сущности, однозначно стал относиться к категории «трудных» для врача и основная тяжесть по диагностике и ведению такого рода больных ложится на плечи поликлинических врачей, а не стационаров. Кроме того сегодня ни у кого не возникает сомнений по поводу того, что дофаминергическая терапия не является патогенетическим лечением, это — классический образец симптоматической терапии, способной влиять только на симптом, но не на болезнь, которая лежит в его основе и имеет прогрессирующее течение [2].

Начальная стадия заболевания сопровождается обычно слабо- или умеренно выраженными клиническими проявлениями, которые вполне успешно можно контролировать не леводопой, а менее сильнодействующими препаратами. К сожалению, для пациентов выбор этих препаратов лимитирован их чрезмерно высокой стоимостью. Амиоадамантаны и селективные ингибиторы МАО-В вполне пригодны для этой цели, они улучшают отдалённый прогноз этих пациентов, обеспечивая отсрочку появления лекарственных дискинезий. Относительно низкая стоимость и хорошая переносимость делают его почти

обязательным элементом в схеме лечения начальных (и не только начальных) стадиях заболевания. Процесс лечения индивидуален и допускает вариации в предложенной схеме [9].

Если у больного существует возможность пренебречь стоимостью препарата или каким то способом преодолеть это препятствие, то, по мнению большинства специалистов, начальные стадии болезни Паркинсона предпочтительнее лечить агонистами ДА-рецепторов, список которых постоянно пополняется всё новыми и новыми формами. Наиболее популярны: бромкриптин (парлодел), перголид (пермакс), прамипексол (мирапекс, прамипекс, мираксол), ропинирол (реквип), допергин (лисенил, лизурид), каберголин и другие препараты. Иногда используется и апоморфин. В эксперименте исследуются агонисты ДА-рецепторов пролонгированного типа. Агонистам ДА-рецепторов приписывают кроме того антиоксидантный эффект, для них характерна меньшая способность индуцировать дискинезии; они хорошо сочетаются с такими препаратами как мидантан и юмекс. Именно этот комплекс препаратов рекомендуется для лечения начальных стадий болезни Паркинсона или для пациентов моложе 60–70 лет. Достаточны те минимальные дозы, которые способны обеспечить адаптацию больного. Лечение начальных стадий болезни Паркинсона возможно с помощью монотерапии агонистами ДА-рецепторов [4, 6, 11, 12, 19].

При выраженных формах болезни Паркинсона агонисты ДА-рецепторов способны иногда заметно снизить ежедневную дозу (примерно на 25 %) леводопы. Таким образом, главные достоинства ДА-агонистов определяются тем, что они позволяют отсрочить назначение дофасодержащих препаратов (на ранних этапах заболевания) или уменьшить их дозу (на более поздних стадиях болезни). Не следует ставить задачу полного восстановления самочувствия, чего никогда не бывает даже при очень высоких дозах антипаркинсонических препаратов. Самая частая жалоба больных (даже при хорошем эффекте препаратов) — общая слабость, «отсутствие сил», в лучшем случае удаётся лишь уменьшить эти ощущения. При ухудшении состояния, которое рано или поздно наступает при таком лечении, рекомендуется увеличение дозы тех же препаратов. Если этот резерв ещё не исчерпан, то он обычно обеспечивает улучшение состояния, заметно повышает адаптацию больного и его качество жизни. И лишь при последующем ухудшении, которое, к сожалению, миновать никому не удаётся, ставится вопрос о назначении дофасодержащего препарата [19, 21].

Основным ориентиром в выборе дозы дофасодержащего препарата служит «отклик» больного на предложенную минимальную дозу лекарственного средства. При выраженной клинической картине слишком низкая доза (например, четверть таблетки) может оказаться настолько недостаточной для данного пациента, что её эффект может остаться просто незамеченным как пациентом, так и врачом. Как правило, первая (стартовая) доза препарата составляет 125 мг в день. Иногда эта доза вполне достаточна, чтобы удовлетворительно компенсировать больного или вернуть ему состояние более или менее приемлемой адаптации. Главный и достаточный повод для любого увеличения дозы дофасодержащего препарата всегда заключается только в ухудшении адаптированности больного (на работе и в быту) [8, 17].

Ингибиторы КОМТ, в связи со всё ещё недостаточным опытом их применения, назначают преимущественно на последующих стадиях прогрессирования болезни Паркинсона, а падение эффективности последних свидетельствует таким образом о том, что фармакотерапевтические подходы в целом исчерпали свои потенциальные возможности и становится обостренным вопросом о хирургическом лечении заболевания. Сегодня в качестве хирургического пособия используют методы стереотаксической деструкции и электростимуляции (особенно при дрожательных формах) ядер таламуса, бледного шара, субталамического ядра и других структур мозга. Метод трансплантации эмбриональной ткани в перспективе, по-видимому, получит более широкое распространение [22, 23, 24].

У пожилых пациентов (старше 70 лет) такая последовательность терапевтических мероприятий может не соблюдаться. Здесь лечение сразу может начинаться с дофасодержащих препаратов в виде тех же минимальных эффективных доз, которые в дальнейшем также приходится повышать и при необходимости добавлять в схему лечения агонисты ДА-рецепторов.

Указанная базовая стратегия терапии болезни Паркинсона при длительном течении последней вынуждена подвергаться той или иной коррекции в связи с развитием поздних побочных эффектов и появлением новых труднокурабельных ситуаций, требующих компромиссного подхода к их разрешению.

В целом побочные эффекты лечения паркинсонизма дофасодержащими препаратами принято разделять на ранние и поздние [17, 20]. Ранние побочные явления (снижение аппетита, тошнота, рвота, ортостатическая ги-

потензия и др.) обычно появляются в первые дни или недели лечения дофаминомиметиками. Поздние побочные эффекты наступают спустя 3–9 лет от начала терапии этими препаратами. Адаптация больного к ранним побочным эффектам в большинстве случаев достигается снижением дозы препарата без назначения дополнительных лекарственных средств. Поздние побочные явления труднее поддаются коррекции и требуют дифференцированного терапевтического подхода. В связи с этим весь процесс лечения паркинсонизма можно разделить на два этапа: период начального улучшения, который, как правило, сопровождается не очень серьезными осложнениями, и более поздний этап — с появлением новых симптомов и ятрогенных осложнений.

Основные терапевтические проблемы на втором этапе лечения состоят в том, что снижается порог чувствительности к некоторым побочным явлениям, падает эффективность терапии, ухудшаются интеллектуальные способности и могут появиться другие психические расстройства, возникают так называемые флюктуации двигательного дефекта и дискинезии, а также колебания «немоторных» симптомов (сенсорных, вегетативных, психических).

Снижение порога чувствительности к некоторым побочным эффектам проявляется, в частности в том, что при длительном лечении нередко возникает тенденция к появлению оральных гиперкинезов при всё меньшей дозе препарата. При этом у больного в клинической картине парадоксальным образом могут присутствовать как симптомы дефицита дофамина (нарастающая гипокинезия), так и его относительной избыточности (оральные гиперкинезы), связанные с развитием гиперчувствительности рецепторов. Это одна из многочисленных тупиковых ситуаций, так как оба эти синдрома (акинезия и гиперкинезы) нуждаются в лечении прямо противоположными средствами.

Падение эффективности терапии также развивается весьма характерным образом. Если в начале лечения больной ощущает равномерное улучшение своего состояния в течение дня, то с течением времени он начинает понимать, что каждая отдельная доза препарата имеет ограниченный срок действия и что время действия каждой принятой дозы постепенно укорачивается. В связи с этим больному как бы «не хватает» действия препарата: перед каждым следующим приёмом он ощущает «провал» в своём самочувствии, во время которого возвращаются симптомы паркинсонизма. Если в начале лечения эффект препаратов достаточно ровный в течение всего

дня, то в дальнейшем он становится фрагментарным, флюктуирующим и, чтобы избежать этих колебаний самочувствия больной начинает сокращать интервалы между приёмами препарата, что в конце концов вынуждает его повышать суточную дозу препарата. Но это запускает порочный круг, порождающий новые проблемы, многие из которых становятся труднопреодолимыми или в буквальном смысле тупиковыми.

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

Ортостатическая (постуральная) гипотензия обычно проявляется более или менее острым снижением артериального давления вскоре после приёма дофасодержащего препарата. Липотимические состояния и обмороки развиваются при смене горизонтального или сидячего положения тела на вертикальное (вставание или просто длительное стояние). Поскольку паркинсонизмом болеют в основном люди зрелого и пожилого возраста, часто страдающие атеросклерозом, такие падения артериального давления пациенты переносят довольно тяжело и эпизоды гипотензии могут даже представлять определённую опасность. Врач в таких случаях вынужден полностью отказываться от этих лекарств.

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

Известно, что антипаркинсонические препараты всех типов способны вызывать психические нарушения, но особенно агрессивны в этом отношении дофаминомиметики (и агонисты ДА-рецепторов в том числе) и холинолитики. Дело в том, что дофаминомиметики усиливают дофаминергическую трансмиссию не только в nigro-стриарной системе, но и во всём мозге, в том числе в лимбических и некоторых корковых структурах, содержащих ДА-рецепторы. Избыточная стимуляция дофаминовых рецепторов в этих зонах мозга (особенно при их гиперчувствительности) способна спровоцировать грубые психотические расстройства [5]. Первым признаком такой дофаминергической гиперстимуляции становится тревожный аффект, который в той или иной мере наблюдается практически

у всех больных, длительно принимающих дофаминиметики. В дальнейшем у отдельных больных появляются зрительные галлюцинации, которые в типичных случаях сначала возникают по ночам, точнее, во время спонтанных ночных пробуждений. Эти расстройства имеют и определённое прогностическое значение. При их появлении увеличивается вероятность развития психотических эпизодов в состоянии бодрствования. Выраженные и постоянные психические нарушения отражают, по-видимому, распространение атрофически-дегенеративного процесса в мозге, то есть ту стадию заболевания, когда потенциальные возможности терапии становятся небольшими. Терапия указанных психических расстройств требует компетенции и психиатра, и невролога. К сожалению, психиатры часто подходят к лечению этих больных точно так же, как и к любым другим психотическим нарушениям и назначают антипсихотические препараты (нейролептики), не задумываясь о последствиях. Основным механизмом действия нейролептиков состоит в блокаде дофаминовых рецепторов в мозге. Эти рецепторы обладают определённой спецификой в разных отделах мозга. Классические нейролептики, не обладая такой спецификой, блокируют дофаминовые рецепторы в разных отделах мозга. При блокаде дофаминовых рецепторов в лимбических структурах (с их гиперчувствительностью связывают в настоящее время патогенез некоторых психозов) галоперидол купирует психотические проявления; блокада дофаминовых рецепторов в nigro-стриарной системе одновременно приводит к возникновению лекарственного паркинсонизма. В связи с этим всем классическим нейролептикам (галоперидолу, аминазину и другим) приписывают два кардинальных свойства: антипсихотическое и паркинсоногенное.

Таким образом, больной паркинсонизмом, имеющий психические нарушения, попадает в своеобразную ситуацию «ножниц», когда он одновременно нуждается в лечении прямо противоположными средствами, а любое из этих средств, взятое в отдельности, устраняя одно нарушение, неизбежно усугубляет другое. Назначая, например, галоперидол такому больному, врач действительно может купировать психотические проявления болезни, но достигает этого ценой тяжелейшего акинеза, приводящего пациента в состояние бездвигательности, из которого его часто нелегко вывести. Выход из этой тупиковой ситуации иногда возможен только путем компромиссного разрешения. Если без нейролептиков обойтись не удастся, то чрезвычайно важен

выбор конкретного нейролептика и способ его дозирования. В настоящее время психофармакология располагает большим набором нейролептиков. Все они различаются не только особенностями психотропного действия, но и способностью вызывать побочные экстрапирамидные симптомы. Существуют нейролептики с выраженной способностью к соответствующим нейролептическим осложнениям (галоперидол, аминазин и др.); у других же эта способность выражена минимально или вовсе отсутствует. К последним относят такие нейролептики как хлорпроксен, а также атипичные нейролептики типа тиапридала, клозепина, оланзепина. Эти препараты являются средствами выбора при лечении больных болезнью Паркинсона с психическими нарушениями. Однако не следует сразу начинать лечение с этих препаратов. Скомпрометированность дофаминергических систем мозга при данном заболевании в идеале требует справиться с психическими расстройствами без применения нейролептиков вообще. В связи с этим сначала надлежит выяснить, какое из вводимых больному средств для лечения паркинсонизма «виновно» в провоцировании психических нарушений [18].

Этот вопрос решается последовательной отменой (а иногда и повторным назначением) всех лекарств, потенциально способных вызвать такие нарушения. После выяснения этого вопроса опять же необязательно полностью отменять соответствующее антипаркинсоническое средство. Нередко можно ограничиться снижением его дозы, чтобы добиться полного регресса психических нарушений. Если снижение дозы не устраняет эти нарушения, то рекомендуется полностью отменить его (или даже все антипаркинсонические препараты) на срок от 3 до 7 дней («лекарственные каникулы»). Если же и эта мера не даёт ожидаемого эффекта, то остаётся последняя возможность — назначение нейролептиков, о которых говорилось выше.

Основным принципом назначения нейролептиков остаётся стремление ограничиться минимальной дозой (разовой, суточной и общей кумулятивной), достаточной для купирования психических расстройств и поддержания их ремиссии. Иногда достаточно воздействовать на тревогу и страх, провоцирующие более грубые психические нарушения. Применение с этой целью транквилизаторов и антидепрессантов может предотвратить более серьёзные психические расстройства у отдельных больных.

Трудную терапевтическую проблему представляют лекарственные дискинезии и так называемые флюктуации двигательного де-

фекта (синдром «включения-выключения») [18, 20]. Флюктуации двигательного дефекта и дискинезии часто не просто сосуществуют у одного и того же больного, но и определённым образом совпадают во времени. Этот феномен возникает в связи с тем, что дискинезии как бы накладываются на лечебный эффект дофасодержащего препарата. Насильственные движения могут быть хореическими, дистоническими, баллистическими, миоклоническими, смешанными, а также стереотипиями. Флюктуации двигательного дефекта могут приобретать гипокинетическую окраску. В целом клинический спектр колебаний моторного дефекта при длительном лечении леводопой изучен достаточно хорошо. Для их обозначения предложен ряд названий, довольно точно отражающих суть наблюдаемого феномена («хорея на пике дозы», «дискинезия на пике дозы», «дистония в конце дозы», «дистония раннего утра» и т.д.). Непроизвольные движения, вызванные леводопой, встречаются у 30–80 % больных паркинсонизмом, длительно получающих дофасодержащие препараты. Иногда дискинезии причиняют лишь косметическое неудобство больному, но нередко они становятся настолько выраженными, что дезадаптируют больного в большей степени, чем проявления паркинсонизма.

В настоящее время накапливаются клинические наблюдения, в которых, кроме двигательных колебаний, описывают и другие («немоторные») флюктуации. Это сенсорные (боли, парестезии, гипестезии), вегетативные (сосудистые, кардиальные, дыхательные, терморегуляционные, зрачковые, мочепузырные, желудочно-кишечные и др.), а также эмоционально-когнитивные (галлюцинации, тревога, паника, страх, депрессия, маниакальное состояние, гиперсексуальность и др.) нарушения [5, 10, 18]. Перечисленные выше нарушения обычно нарастают во время ослабления действия отдельной дозы препарата (немоторные синдромы «off-периода») и иногда могут достигать трудно переносимой для больного выраженности; они уменьшаются или исчезают после введения очередной дозы препарата.

Особенно эффективны препараты пролонгированного действия, из которых в настоящее время на российском рынке присутствует Madopar HBS (Мадопар ГСС — мадопар с гидродинамически сбалансированной системой).

Лечебная коррекция указанных флюктуаций зависит от их типа. Большинство лекарственных дискинезий возникают на высоте действия препарата, что объясняется избыточной стимуляцией гиперчувствительных дофаминовых рецепторов. Для преодоления

«дискинезий на пике дозы» самым надёжным считается уменьшение разовой дозы. Чтобы избежать при этом нарастания гипокинезии, необходимо сохранить суточную дозу на прежнем уровне. Таким образом, дробный приём малых доз является одним из простых способов предотвращения флюктуаций и дискинезий.

Мировой опыт использования дофаминергических антипаркинсонических средств, накопленный за более чем 30-летний период, к сожалению говорит о том, что эта симптоматическая терапия не в состоянии кардинальным образом решить проблему лечения болезни Паркинсона и для многих пациентов и врачей паркинсонизм вновь превращается в тупиковую проблему, решение которой требует принципиально новых подходов к пониманию клеточных механизмов дегенеративного процесса при данном заболевании. Поэтому столь актуальной становится проблема качества жизни пациентов с болезнью Паркинсона. Разрабатывается система реабилитации, направленная на обеспечение больному максимальных удобств в его повседневной бытовой деятельности, в которой важное место отводится также психологической и социальной поддержке.

Причины постепенного снижения эффективности дофатерапии окончательно не выяснены. Известно, что формирование стриарной дофаминовой недостаточности обычно сопровождается компенсаторными изменениями. Оставшиеся пресинаптические нигро-стриарные нейроны образуют и высвобождают повышенное количество дофамина. Постсинаптические рецепторы становятся гиперчувствительными к дофамину. Благодаря этим изменениям поддерживается функциональная активность синапса. Постоянное введение леводопы может нарушать указанные компенсаторные механизмы и является одной из возможных причин снижения эффективности лечения [7, 12]. Показано, что у больных паркинсонизмом, не получающих леводопу, количество соответствующих дофаминовых рецепторов становится больше, чем у здоровых (формирование феномена денервационной гиперчувствительности). Постоянное введение леводопы приводит к снижению количества рецепторов (феномен десенситизации рецепторов). Причина падения эффективности лечения заключается, не только в уменьшении количества рецепторов, но и в снижении способности оставшихся нигральных нейронов к синтезу ДА. Количество ДА в мозге становится недостаточным ещё и потому, что включаются конкурирующие механизмы леводопы и других аминокислот (лейцин, изолейцин, валин) за интестинальный транспорт леводопы и за

вход в головной мозг. Таким образом, снижение клинических эффектов леводопы объясняется не только изменениями реактивности рецепторов, но и трансформациями в кинетику доставляемого ДА к рецепторам.

Перспективы в лечении болезни Паркинсона в настоящее время связывают с созданием и применением антиэксцитотоксических препаратов, новых и более эффективных антиоксидантов, нейротрофических факторов (нейротрофинов) и антиапоптозных средств. Сегодня уже существуют реальные предпосылки для привлечения методов и средств генной инженерии, а также иммуномодуляторов. Как уже говорилось выше, получены первые данные, свидетельствующие о наличии у юмекса (селегилина) антиапоптозных свойств, которые не связаны с его способностью ингибировать МАО-В. Уже созданы и проходят испытания первые антиэксцитотоксические (антиглутаматные) препараты. Антагонисты NMDA-рецепторов (ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат — NMDA) обнаруживают нейропротективные свойства. Уточняются похожие свойства мидантана. Считается, что возможным нейропротективным свойством при болезни Паркинсона будет обладать коэнзим Q10, защищающий митохондриальный комплекс от возможных токсических повреждений.

Вопрос о применении холинолитиков при паркинсонизме мы не случайно обсуждаем в последнюю очередь, существует чёткая тенденция к их ограниченному использованию. Известно, что в нигро-стриарном комплексе при болезни Паркинсона действительно имеется холинергическая гиперактивность, оправдывающая применение холинолитиков. Однако в других областях мозга, в частности в лобной коре и гиппокампе одновременно наблюдается гибель холинергических нейронов с вторичным увеличением плотности холинергических рецепторов. Холинолитики, блокирующие холинергические рецепторы, усугубляют холинергический дефицит в указанных областях мозга и увеличивают тем самым риск психических, особенно мнестических расстройств. Данная группа препаратов противопоказана у пожилых больных, особенно с признаками или угрозой развития деменции. Их применение уместно лишь у молодых только в том случае, если они приносят реальное, хотя бы субъективное, улучшение [8].

Наконец, витаминные комплексы (особенно полезны при болезни Паркинсона витамин Е и витамин С), ноотропы, средства, улучшающие мозговое кровообращение, реополигло-

кин (особенно при выраженных формах болезни Паркинсона) и другие вазоактивные, метаболические и общеукрепляющие средства традиционно привлекаются в качестве вспомогательных средств лечения этого тяжёлого заболевания.

E.A. Statinova, A.M. Bubykova, Y.I. Kotsenko, V.S. Sokhina
MODERN APPROACHES OF THE TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE

Summary. *This article provides a modern view on the problem of the treatment of Parkinson's disease. Management of treatment was identified, which includes a series of sequential steps. The main groups of drugs were presented. The complications of therapy were marked.*

Key words: *Parkinson's disease, treatment, complications*

ЛИТЕРАТУРА

- Иллариошкин С.Н. Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей. Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. М., 2011. – С. 41
- Артемьев Д.В. Эволюция дофаминергической терапии болезни Паркинсона. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей. Под ред. С.Н. Иллариошкина, Н.Н. Яхно. Москва: НЦН РАМН; 2008. – С. 147-50
- Иллариошкин С.Н. Возможности агониста дофаминовых рецепторов прамипексола в лечении болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012; (2). – С. 78-83
- Левин О.С., Бойко А.Н., Нестерова О.С. и др. Влияние агониста дофаминовых рецепторов прамипексола (мирапекса) на тремор, аффективные нарушения и качество жизни у больных с болезнью Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010; 110 (2). – С. 39-44
- Нодель М.Р. Депрессия при болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010; (4). – С. 7-11
- Левин О.С., Тумгоева А.И. Применение новой лекарственной формы агониста дофаминовых рецепторов прамипексола в лечении болезни Паркинсона. Справочник поликлинического врача. 2011; (8). – С. 53-57
- Обухова А.В. Опыт применения прамипексола пролонгированного действия при болезни Паркинсона. Эффективная фармакотерапия. 2013; (23). – С. 4-11
- Тумгоева А.И., Шиндряева Н.Н., Левин О.С. Приверженность к терапии больных с болезнью Паркинсона. Уральский медицинский журнал. 2011; (10). – С. 58-62
- Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В., Ефремова Е.А. Фармакоэкономический анализ применения противопаркинсонических препаратов в режиме монотерапии на ранних стадиях болезни Паркинсона. Качественная клиническая практика. 2013; (1). – С. 27-43
- Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М.: МЕД-пресс-информ, 2014
- Ceravolo R., Rossi C., Del Prete E., Bonuccelli U. A review of adverse events linked to dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease // Expert Opin. Drug Saf. 2016. V. 15. – P. 181-198
- Hauser R.A., Schapira A.H., Barone P. et al. Long-term safety and sustained efficacy of extended-release pramipexole in early and advanced Parkinson's disease. Eur. J. Neurol. 2014 May; 21.(5). – P. 736-743
- Poewe W, Rascol O, Barone P. Extended-release pramipexole in early Parkinson disease: a 33-week randomized controlled trial. Neurology. 2011 Aug 23; 77 (8). – P. 759-766

14. Ferreira J.J., Katzenschlager R., Bloem B.R. et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease // *Eur. J. Neurol.* 2013. V. 20. – P. 5-15
15. Antonini A., Calandrella D. Once-daily pramipexole for the treatment of early and advanced idiopathic Parkinson's disease: implications for patients. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2011; 7. – P: 297-302
16. Rascol O. Drugs and drug delivery in PD: optimizing control of symptoms with pramipexole prolonged-release. *Eur. J. Neurol.* 2011; 18 (1). – P. 3-10
17. Fox S.H., Katzenschlager R., Lim S.Y., et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2011; 26 (3). – P. 2-4
18. Jenner P., Morris H.R., Robbins T.W. et al. Parkinson's disease -the debate on the clinical phenomenology, aetiology, pathology and pathogenesis // *J. Park. Dis.* 2013.V 3. – P. 1-11
19. Kalia L.V., Kalia S.K., Lang A.E. Disease-modifying strategies for Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2015. V. 30. – P. 1442-1450
20. Rascol O., Perez-Lloret S., Ferreira J.J. New treatments for levodopa-induced motor complications // *Mov. Disord.* 2015. V 30. – P. 1451-1460
21. Zhang J., Tan L.C. Revisiting the medical management of Parkinson's disease: levodopa versus dopamine agonist // *Curr. Neuropharmacol.* 2016. V. 14. – P. 356-363
22. Weaver F. et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. 2009. *JAMA* 301. – P. 63-73
23. Anderson VC. et al. Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 2005, 62. – P. 554-560
24. Kleiner-Fisman G. et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and metaanalysis of outcomes. *Mov. Disord.* 2006, 21. – P. 290-304