

Первый Московский
Медицинский Университет
им. И.М. Сеченова
КАФЕДРА НЕРВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

М.Р. Нодель



БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА: вопросы и ответы.

Москва 2011



ДВИЖЕНИЕ –
ЭТО ЖИЗНЬ!



ЧАСТЬ

1

Общие сведения о болезни Паркинсона.

Что такое болезнь Паркинсона?

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое заболевание головного мозга. Основные проявления (симптомы) заболевания связаны с сокращением количества нервных клеток черной субстанции мозга, вырабатывающих вещество дофамин. Дофамин участвует в передаче нервных импульсов для обеспечения двигательной активности. Недостаток дофамина в отделах мозга, участвующих в регуляции движений, является основной причиной замедленности и ограничения выполнения привычных движений.

Как часто встречается болезнь Паркинсона?

Болезнь Паркинсона является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний пожилого возраста. В возрасте старше 60 лет заболеваемость составляет 1-2%. С увеличением продолжительности жизни отмечается возрастание частоты заболевания. В группе лиц 85 лет и старше этот показатель увеличивается до 3-5 %.

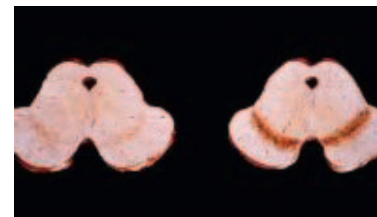
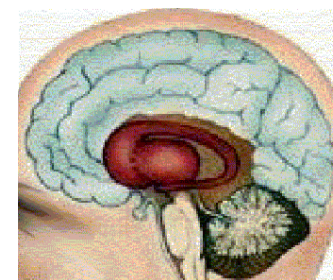


Рис. 1 Справа средний мозг человека, не страдавшего болезнью Паркинсона, слева - побледнение черной субстанции среднего мозга вследствие уменьшения количества нервных клеток, вырабатывающих дофамин.

Рис. 2 Красным цветом показаны отдел мозга (базальные ганглии), недостаток дофамина в котором вызывает двигательные нарушения при болезни Паркинсона



В каком возрасте обычно начинается болезнь Паркинсона?

Средний возраст начала заболевания – 55-60 лет. Раннее начало (моложе 50 лет) выявляется лишь в 4% всех случаев БП.

Влияет ли на частоту развития болезни Паркинсона пол?

У пациентов моложе 60 лет частота заболевания не зависит от пола. В старшей возрастной группе отмечается несколько более высокая заболеваемость среди мужчин.

Что является причиной развития болезни Паркинсона?

Полагают, что в основе развития заболевания лежит взаимодействие возрастных, генетических и внешних токсических для нервной системы факторов. Генетическая предрасположенность усиливает «уязвимость» нервных клеток, вырабатывающих дофамин, к воздействию повреждающих факторов внешней среды (некоторых металлов, пестицидов и др.) Значимость генетических факторов в развитии заболевания более высока при раннем начале болезни.

Передается ли болезнь Паркинсона по наследству?

Наследственные или семейные формы, где заболевают несколько родственников, достаточно редки и составляют до 10% всех случаев БП. При этом члены семей пациентов имеют риск развития БП, в 3-4 раза превышающий вероятность возникновения болезни в общей популяции. Однако в большинстве случаев лишь один из членов семьи имеет это заболевание.

Как болезнь Паркинсона влияет на продолжительность жизни?

При использовании современных подходов к лечению параметры продолжительности жизни при БП существенно не отличаются от ее показателей в остальной возрастной популяции.



ЧАСТЬ 2

Клинические проявления
болезни Паркинсона.

Как проявляется болезнь Паркинсона?

Основными в клинической картине являются двигательные симптомы:

- снижение двигательной активности (гипокинезия)
- повышение тонуса мышц (ригидность)
- дрожание рук и ног (тремор)
- нарушение поддержания равновесия (неустойчивость).

Снижение двигательной активности (гипокинезия) - главный симптом заболевания, сочетается с одним или несколькими другими двигательными симптомами.

Как проявляется ведущий симптом болезни Паркинсона?

Проявления гипокинезии:

- Затруднения при выполнении движений пальцами рук (например, при застегивании пуговиц, работе за компьютером).
- Замедленность при выполнении повседневных действий
- Укорочение и снижение высоты шага (шаркающая походка)
- Затруднения при поворотах в постели, вставании со стула
- Изменение речи (замедленность, приглушенность)
- Изменение почерка – замедление письма с уменьшением размера букв

Какие дополнительные симптомы могут отмечаться при болезни Паркинсона?

Помимо двигательных симптомов при БП могут отмечаться отдельные *недвигательные нарушения* или их сочетания:

- изменения настроения (угнетенное настроение, тревога, безразличие)
- нарушения сна, дневная сонливость
- повышенная утомляемость
- запоры
- ощущение переполненности желудка
- учащенное мочеиспускание
- усиленное потоотделение

- повышенное слюноотделение
- нарушения восприятия запахов или вкуса

У каждого пациента болезнь протекает с индивидуальными особенностями.

Как начинается болезнь Паркинсона?

В начале заболевания ограничение движений и/или дрожание появляются в одной руке и через несколько месяцев в ноге с той же стороны. Одними из первых проявлений болезни могут быть неловкость при выполнении «мелких» движений пальцами рук, изменение почерка, замедленность при выполнении повседневных дел, дрожание руки и/или ноги; ощущение мышечной скованности в мышцах руки и/или ноги, боли или неприятные ощущения в руке (плечевом суставе).

Наряду с этим, могут отмечаться нарушения обоняния в виде снижения ощущения запахов, изменения настроения, повышенная утомляемость, нарушения сна, запоры. В ряде случаев эти проявления болезни «опережают» появление двигательных симптомов на несколько месяцев или даже лет.

Являются ли симптомы болезни Паркинсона односторонними?

В среднем через три года от начала БП симптомы начинают проявляться и с другой стороны. Однако на стороне начала заболевания они, как правило, выражены в большей степени.

Как устанавливается диагноз болезни Паркинсона?

Диагноз устанавливается неврологом на основании анализа динамики появления симптомов заболевания и данных осмотра. В случае обнаружения особенностей, не характерных для БП, может быть назначено исследование головного мозга (магнитно-

резонансная томография – МРТ или компьютерная томография – КТ). Эти методы обследования позволяют исключить (или подтвердить) наличие другого заболевания (опухоли мозга, дисциркуляторной энцефалопатии и др.), имеющего некоторые схожие проявления с БП.

Как оценивается степень тяжести или стадия болезни Паркинсона?

В соответствии со шкалой Хен-Яра выделяют следующие стадии:

1.0 стадия. Симптомы болезни выявляются на одной стороне тела

2.0 стадия. Двусторонние проявления болезни без нарушения поддержания равновесия

3.0 стадия. Двусторонние проявления болезни с нарушениями поддержания равновесия. Пациент эпизодически нуждается в посторонней помощи

4.0 - 5 стадии. Для выполнения повседневной активности пациент нуждается в помощи.

На фоне проведения эффективной терапии оценка тяжести БП может меняться.



ЧАСТЬ 3

Образ жизни при
болезни Паркинсона.

Как относиться к диагнозу болезнь Паркинсона?

БП является хроническим заболеванием. Несмотря на то, что пока не разработаны методы, позволяющие полностью излечить болезнь, при использовании современных возможностей терапии удастся достаточно эффективно «управлять» проявлениями заболевания, уменьшая их тяжесть. Таким образом, при БП сохраняется возможность поддерживать профессиональную и привычную повседневную активность в течение многих лет. Помимо этого, изучение заболевания является активно разрабатываемым направлением науки и практической медицины. Внедряются в практику новые лекарственные препараты, совершенствуются подходы к хирургическому лечению, что расширяет возможности и дальнейшие перспективы лечения болезни.

Как выбрать стратегию лечения болезни Паркинсона?

Качество жизни при БП определяется в значительной степени качеством лечения заболевания. Поэтому крайне важно наблюдаться у грамотного врача-невролога. Желательно наблюдаться у доктора, специализирующегося на лечении паркинсонизма. В настоящее время неврологи-паркинсонологи разных стран используют единые стандартизированные подходы к терапии БП, основанные на опыте многолетних научных исследований. Для лечения заболевания применяются подходы, эффективность и безопасность которых была доказана в соответствии с высокими современными научными требованиями.

Наряду с этим, с помощью средств массовой информации активно предлагается реклама биологически активных средств, нелекарственных способов терапии, методы оценки эффективности и безопасности которых категорически не соответствуют тре-

бованиям доказательной медицины. Настоятельно рекомендуем относиться к таким предложениям и не рисковать своим здоровьем, а также не тратить время и денежные средства на использование этих «нетрадиционных» методов.

Когда следует начинать лекарственную терапию при болезни Паркинсона?

Обращение к врачу обычно является результатом изменения повседневной активности вследствие проявлений заболевания. Поэтому постановка диагноза в большинстве случаев является показанием к назначению одного из противопаркинсонических лекарственных препаратов, а также дозированной физической нагрузки. Помимо этого, результаты ряда недавних клинических наблюдений показали, что пациенты, которым лечение было назначено раньше, имели лучшие отдаленные показатели двигательной активности, чем больные, у которых терапия была отложена на 6 и более месяцев.

Каковы перспективы самолечения при болезни Паркинсона?

В силу длительного течения БП, самочувствие может меняться в зависимости от продолжительности заболевания, выбора терапии, сопутствующих заболеваний. Поэтому для сохранения привычного образа жизни требуется непрерывное лечение под наблюдением врача-невролога. Очень важно установить с лечащим врачом доверительные отношения и иметь возможность динамического наблюдения и своевременной коррекции лечения. Особенности течения заболевания и реагирования на лекарственные препараты индивидуальны, в результате чего использование опыта лечения других пациентов (знакомых, родственников) обычно неприменимо. Не зная закономерностей развития болезни и влияния терапии, можно принять неверное решение, связанное с отменой препарата или изменением схемы его при-

ема. Результатом самолечения может быть не только непосредственное ухудшение самочувствия, но и негативное влияние на дальнейшее течение болезни.

Поддержание какого образа жизни оптимально при болезни Паркинсона?

По возможности следует продолжать свою профессиональную или общественную деятельность.

Не следует ограничивать общение с друзьями и другие социальные контакты. При этом следует стараться минимизировать негативные эмоции в ответ на возможное нетактичное поведение окружающих. В ряде случаев желание ограничить общение является начальным проявлением депрессивного состояния, поэтому данное изменение поведения желательно обсудить с врачом.

Несмотря на большую замедленность в осуществлении повседневных дел, целесообразно стараться выполнять их самостоятельно и, без лишней необходимости, не использовать помощь близких. Основой поддержания активного образа жизни является регулярная физическая нагрузка-выполнение упражнений, прогулки, спортивные игры на свежем воздухе, плавание.

В решении психологических проблем, связанных с заболеванием, помимо лечащего невролога, может помочь психолог (психотерапевт); общение с людьми, страдающими этой же болезнью, или их родственниками, у которых больший опыт в преодолении схожих затруднений.



ЧАСТЬ 4

Основные вопросы
терапии болезни Паркинсона.

Какова основная задача терапии болезни Паркинсона?

Основной задачей лечения БП является уменьшение тяжести проявлений заболевания для восстановления и поддержания оптимальной повседневной активности. Программа лечения подбирается индивидуально в зависимости от степени выраженности симптомов болезни и изменения качества жизни.

Какие методы лечения используются в терапии болезни Паркинсона?

Основным методом лечения БП является *симптоматическая лекарственная терапия*. Лекарственная терапия показана на всех стадиях болезни; позволяет значительно уменьшать тяжесть симптомов болезни, поддерживать оптимальную повседневную активность. Важным дополнительным методом лечения на всех стадиях заболевания является физическая реабилитация в виде *дозированной физической нагрузки*. Регулярная физическая нагрузка способствует уменьшению тяжести симптомов заболевания и улучшению двигательной активности.

Нейрохирургическое лечение в виде электростимуляции глубоких структур мозга является дополнительным методом лечения развернутых и поздних стадий БП. Позволяет уменьшить тяжесть симптомов болезни и снизить дозы принимаемых лекарственных препаратов. Показано при сохранении тяжелых двигательных нарушений - флюктуаций (колебаний) симптомов, дискинезий (см. далее) на фоне использования всех доступных возможностей лекарственной терапии.

Какие новые методы разрабатываются для лечения болезни Паркинсона?

Разрабатываемым методом лечения БП, направленным на замедление прогрессирования заболевания, является *нейропротекция*.

Некоторые лекарственные препараты, применяемые в качестве симптоматического лечения, обладают возможными нейропротекторными («защитными») свойствами. Терапия стволовыми клетками основана на внедрении клеток, вырабатывающих дофамин, полученных с помощью генной инженерии из собственных стволовых клеток пациента (преимущественно костного мозга) в глубокие отделы мозга. В настоящее время является экспериментальным методом и не применяется в клинической практике.

На чем основано действие лекарственных препаратов при болезни Паркинсона?

Действие основных лекарственных средств, используемых для лечения БП, направлено на замещение дефицита дофамина в отделах мозга, участвующих в регуляции движений.

Каковы механизмы действия основных препаратов, назначаемых при болезни Паркинсона?

Препараты	Механизм действия
Леводопа /карбидопа (наком , дуэллин, тремонорм, синдопа, тидомет) Леводопа/бензеразид (мадопар)	Средство заместительной терапии - уменьшение недостатка дофамина в мозге.
Леводопа /карбидопа/энтакапон (сталево)	Средство заместительной терапии второго выбора при появлении флюктуаций на фоне приема леводопы/карбидопы или леводопы/бензеразида - уменьшение разрушения леводопы (блокирование фермента КОМТ).

Агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) Прамипексол (мирапекс) Пирибедил (проноран)	Замещение функции дофамина путем стимуляции чувствительных к дофамину клеток мозга (дофаминовых рецепторов).
Ингибиторы моноаминоксидазы В (МАО-В) Разагилин (азилект) Селегилин (юмекс)	Уменьшение разрушения дофамина (блокирование фермента МАО-В).
Амантадин Амантадина хлорид (мидантан) Амантадина сульфат (пк-мерц)	Комплексное воздействие, направленное на восполнение недостатка дофамина и коррекцию других биохимических нарушений в головном мозге.

Какова клиническая значимость различных групп лекарственных препаратов, назначаемых при болезни Паркинсона?

Препараты, содержащие леводопу:

- леводопа/карбидопа - Наком, Синдопа, Дуэллин, Тидомет
- леводопа/бензеразид – Мадопар, Мадопар Диспергируемый, Мадопар ГСС
- леводопа/карбидопа/энтакапон - Сталево

Леводопа в головном мозге превращается в дофамин, являясь заместительной терапией. Препараты, в состав которых входит леводопа, являются наиболее эффективными препаратами для лечения болезни. Позволяют максимально уменьшить тяжесть гипокинезии и ригидности, несколько в меньшей степени - тремора. У пациентов молодого и среднего возраста (до 65 лет) назначаются в основном при умеренных или выраженных двигательных нарушениях, недостаточной эффективности других препаратов. У пожилых пациентов (старше 65-70 лет) являются основными лекарственными средствами в силу более высокой эффективности и лучшей переносимости.

Ингибиторы катехол-о-метилтрансферазы

Энтакапон в составе комбинированного препарата Сталево (леводопа/карбидопа/энтакапон)

Уменьшает разрушение леводопы и повышают ее эффективность. Средство заместительной терапии второго выбора, применяется для коррекции двигательных осложнений (флюктуаций) развернутых и поздних стадий болезни.

Агонисты дофаминовых рецепторов (АДР)

Прамипексол (Мирапекс), прибебил (Проноран)

АДР замещают функцию дофамина путем стимуляции чувствительных к дофамину клеток мозга (дофаминовых рецепторов). Имеют приоритетное значение при лечении начальных стадий заболевания у пациентов молодого и среднего возраста (до 65 лет). Применение ряда АДР на ранних стадиях болезни уменьшает риск и отдаляет появление непроизвольных движений (дискинезий), что имеет наибольшее значение для пациентов молодого и среднего возраста, у которых риск появления таких осложнений более высок. Пожилым больным (старше 65-70 лет) АДР добавляются в первую очередь при недостаточной эффективности препаратов, содержащих леводопу.

Амантадин (ПК-Мерц, мидантан) назначается на ранних этапах болезни при минимально выраженных симптомах в виде самостоятельного лечения или совместно с другими средствами. На развернутых стадиях заболевания применяется в комбинации с препаратами леводопы. У пожилых пациентов (старше 65 лет) назначается с осторожностью вследствие возможных побочных эффектов (тахикардии, задержки мочеиспускания, отеков и др.).

Ингибиторы моноамин-оксидазы В

Разагилин (Азилект), Селегилин (Юмекс, Ниар).

Применяются при минимально выраженных симптомах на ранних стадиях болезни в виде самостоятельного лечения; усиливают эффективность леводопы при комбинированной терапии.

Антихолинергические препараты

Тригексифенидил (Циклодол), бипириден (Акинетон)

Могут ограниченно использоваться у пациентов молодого и среднего возраста (до 60 лет) только при недостаточной коррекции дрожания другими противопаркинсоническими препаратами. Пожилым пациентам не показаны вследствие высокого риска развития побочных эффектов: сухости во рту, запоров, тошноты; тахикардии, снижения АД; задержки мочеиспускания; нарушений зрения (пареза аккомодации); спутанности сознания, галлюцинаций, ухудшения памяти и внимания.

Какие факторы определяют тактику терапии болезни Паркинсона?

При разработке индивидуальной программы лечения в первую очередь учитываются тяжесть симптомов болезни, а также степень их негативного влияния на повседневную активность и качество жизни. Принимаются во внимание также возраст, наличие или степень тяжести нарушений памяти и других интеллектуальных функций; переносимость лекарственных средств; сопутствующие заболевания.

Каковы основные принципы лекарственной терапии при болезни Паркинсона?

В отличие от ряда других заболеваний, при БП требуется постоянный прием тех или иных лекарственных препаратов. При отмене приема лекарства, его действие также прекращается сразу либо в течение последующих нескольких дней или недель. Целесообразно начинать лечение с приема одного препарата в минимальной дозе с дальнейшим постепенным ее повышением. Эффективные дозы большинства лекарств подбираются в течение нескольких недель. Такой режим способствует подбору оптимальной по эффективности и безопасности дозы. При плохой переносимости лекарства снижается его дозировка или назна-

чается отмена. Отмена лекарства также производится в случае отсутствия заметного улучшения самочувствия через 4-6 недели после приема препарата в достаточной дозе.

Сколько лекарственных препаратов могут назначаться совместно для лечения болезни Паркинсона?

Для усиления эффективности терапии иногда назначают прием двух или трех лекарственных препаратов для лечения БП. Однако назначение двух и более препаратов должно производиться не одновременно, а последовательно с оценкой эффективности и переносимости каждого из лекарств. Терапия, состоящая из более трех препаратов – полифармакотерапия – нежелательна, особенно у пожилых пациентов, и должна иметь соответствующее обоснование.

Несколько препаратов могут приниматься одновременно. В отдельных случаях (например, при снижении артериального давления при совместном приеме лекарств), препараты можно принимать с интервалом в 1.5-2 часа.

Как производится отмена лекарственных препаратов при болезни Паркинсона?

Категорически недопустимо резкое прекращение приема любого противопаркинсонического препарата. Внезапная отмена лекарства, даже на фоне недостаточной его эффективности, может привести к значительному ухудшению самочувствия. Отмену каждого из препаратов стоит производить постепенно в соответствии с предписанным врачом графиком.

Допускаются ли изменения в режиме приема лекарственных препаратов при болезни Паркинсона?

На начальных этапах болезни допустима отсрочка приема очередной дозы на несколько часов, либо единичные пропуски приема лекарства. При длительном течении заболевания, когда самочувствие максимально зависит от своевременного приема препаратов, необходимо более строго придерживаться индивидуального графика приема лекарств.

Как меняется эффективность терапии с течением болезни Паркинсона?

Закономерно постепенное снижение эффективности лечения спустя месяцы или годы приема препаратов в прежних, ранее достаточных для поддержания повседневной активности дозах. Стойкое нарастание тяжести или возобновление исчезнувших ранее на фоне терапии симптомов отражают обычно не «привыкание» к лекарству, а дальнейшее прогрессирование заболевания. Своевременная коррекция лечения – повышение дозы лекарства, замена препарата или дополнительное назначение другого лекарственного средства в большинстве случаев позволяют скомпенсировать ухудшение самочувствия.

Какие дополнительные причины могут влиять на эффективность терапии болезни Паркинсона?

Возможными причинами ухудшения самочувствия в течение нескольких дней или недель могут являться:

- сопутствующие простудные или другие инфекционные заболевания

- появление или обострение имеющихся заболеваний внутренних органов
- эмоциональные переживания, депрессия, тревога
- нарушения сна
- нарушения всасывания лекарственных препаратов, связанные с замедлением моторики кишечника (в частности, запорами), другими заболеваниями желудочно-кишечного тракта
- пред- и менструальный период у женщин

Какие препараты противопоказаны при болезни Паркинсона?

Прием ряда лекарственных средств, которые усиливают проявления заболевания за счет блокирования дофаминовых рецепторов или снижения содержания дофамина в головном мозге, противопоказан. В первую очередь такими препаратами являются типичные нейролептики (терален, галоперидол, тизерцин, сонапакс), а также применяемый в гастроэнтерологии церукал (метоклопрамид). Кроме того, пациентам с БП не следует принимать некоторые средства для снижения артериального давления, содержащие резерпин (адельфан, бринердин, кристепин, трирезид); вазоактивные препараты - стугерон (циннаризин) и флунаризин. Список средств, на фоне приема которых может отмечаться ухудшение самочувствия, включает амиодарон, дилтиазем, верапамил, каптоприл, циметидин, циклоспорины, диазепам, литий, фенитоин, вальпроаты. В большинстве случаев ухудшение состояния пациентов обратимо после отмены терапии этими препаратами.

Какие изменения терапии болезни Паркинсона проводятся перед оперативным лечением по поводу другого заболевания?

Все противопаркинсонические препараты (за исключением селегилина и разагилина) следует отменить за 12 часов до операции, т.е. последний прием препаратов осуществляется накануне

вечером. Селегилин и разагилин отменяют за две недели до даты планируемой операции.

При восстановлении самостоятельного дыхания возобновляется прежний режим приема препаратов.



ЧАСТЬ 5

Препараты леводопы:
вопросы и ответы.

1. Основные вопросы терапии препаратами леводопы.

«Золотой стандарт» против леводопофобии.

Каковы основные этапы разработки препаратов леводопы для терапии болезни Паркинсона?

Возможности для разработки эффективной терапии БП открылись лишь в 1960 году, когда Н. Ehringer и О. Hornykiewicz выявили биохимический субстрат развития основных симптомов заболевания - дефицит дофамина в глубинных отделах головного мозга. Новая эра в лечении пациентов с БП началась с публикаций сообщений W.Birkmayer и О.Hornykiewicz, а также A.Barbeau в 1961-62 годах о терапевтическом эффекте предшественника дофамина – леводопы.

Дальнейшее совершенствование препарата было связано с созданием в 70-е годы прошлого столетия комбинированных препаратов, содержащих в одной таблетированной форме два компонента - леводопу и вещество, подавляющее ее преобразование в дофамин - карбидопу или бензеразид. Эти вспомогательные вещества тормозят разрушение леводопы только за пределами головного мозга, не ослабляя основного действия препарата. Разработка комбинированных препаратов позволила использовать меньшие дозы леводопы наряду с сокращением риска возникновения побочных эффектов препарата. В последующие годы накапливался опыт эффективного применения препарата.

На какие симптомы болезни Паркинсона действуют препараты леводопы?

Препараты леводопы являются наиболее эффективными средствами для коррекции ведущих симптомов БП - гипокинезии и ригидности. Выраженность действия препарата на тремор более вариабельна и индивидуальна. Помимо влияния на двигательные проявления БП, препараты леводопы уменьшают тяжесть и ряда недвигательных симптомов заболевания. Так, назначение леводопы, особенно на начальных этапах БП, нередко позволя-

ет скорректировать депрессию без дополнительного назначения антидепрессантов. Показано, что начало терапии леводопой сопровождается улучшением функции внимания и других аспектов когнитивной деятельности. Назначение или повышение дозы леводопы уменьшает проявления ряда хронических болевых синдромов, преимущественно костно-мышечных болей в спине, в суставах. Повышение вечерней дозы препаратов леводопы улучшает качество ночного сна за счет коррекции ночных гипокинезии и ригидности (затруднений при поворотах в постели и ощущений скованности, напряженности мышц), тремора.

Какова роль препаратов леводопы в терапии болезни Паркинсона?

Общепризнано, что препараты леводопы являются на настоящий момент наиболее эффективными средствами для лечения БП, так называемым «золотым стандартом» терапии заболевания. Внедрение этой группы препаратов в клиническую практику способствовало значительному увеличению продолжительности жизни пациентов. Своевременное применение препаратов леводопы в достаточных дозах позволяет кардинальным образом уменьшить тяжесть основных симптомов заболевания и улучшить качество жизни при БП.

Наряду с этим, с препаратами леводопы связано много заблуждений, приводящих в ряде случаев к неоправданным страхам, существенно ограничивающим возможности терапии БП. В результате этого нередко необоснованно откладывается начало терапии, либо препараты леводопы принимаются в недостаточно эффективных дозах.

Возникает ли физическая зависимость при приеме препаратов леводопы?

Прием леводопы не вызывает физической зависимости, поэтому при необходимости могут производиться отмена препарата или сокращение принимаемой дозы. Однако отмена или уменьшение дозы закономерно приводят к исчезновению или ослаблению эф-

фекта терапии, т.е. к ухудшению состояния. Таким образом, эффект леводопы по возможности должен быть восполнен приемом других препаратов.

Как влияют препараты леводопы на прогрессирование болезни Паркинсона?

Первоначальное неверное представление о возможном токсичном действии леводопы на нервные клетки мозга было сформировано в результате данных исследования влияния препарата на клетки в пробирке. Последующие исследовательские работы с более физиологичными условиями эксперимента, свидетельствовали о защитных свойствах леводопы в отношении нервных клеток, вырабатывающих дофамин.

Для оценки влияния леводопы на темпы прогрессирования заболевания Международной группой по изучению БП недавно было проведено масштабное клиническое исследование. Одним пациентам на начальных стадиях БП была назначена леводопа, другие получали плацебо («пустышку»). В ходе девятимесячного исследования доказательств отрицательного влияния леводопы на течение заболевания выявлено не было. Наоборот, у пациентов, получавших леводопу, была отмечена меньшая степень ухудшения симптомов, чем у больных, получавших плацебо. Таким образом, результаты клинического исследования свидетельствуют о позитивном влиянии терапии препаратами леводопы на течение БП.

Возникает ли привыкание к препаратам леводопы при длительной терапии?

Основные симптомы продолжают контролироваться препаратами леводопы независимо от длительности терапии. Как и при другой противопаркинсонической терапии, стойкое нарастание тяжести на фоне терапии симптомов БП отражают обычно не «привыкание» к лекарству, а дальнейшее прогрессирование заболевания и необходимость коррекции схемы лечения. Таким образом, при назначении доз, соответствующих степени тяжести

симптомов БП, в большинстве случаев удается достигнуть достаточного терапевтического эффекта.

Сохраняется ли в полной мере эффективность препаратов леводопы при откладывании начала лечения?

Чрезмерное откладывание начала лечения леводопой не сохраняет в полной мере ее эффективность при последующей терапии. На развернутых и поздних стадиях БП могут отмечаться закономерные изменения длительности эффекта доз препаратов леводопы. Помимо этого, на развернутых этапах БП присоединяются симптомы, которые в меньшей степени поддаются лекарственной терапии (в частности, нарушения поддержания равновесия, речи). Таким образом, своевременно начатая терапия леводопой позволяет лучше использовать терапевтические возможности препарата.

Как может изменяться эффект препаратов леводопы по мере течения болезни Паркинсона?

Через несколько лет приема леводопы может отмечаться постепенное сокращение длительности эффекта разовой дозы препарата. При этом отмечается возобновление или усиление ограничений двигательной активности через 1.5-4 часа после приема дозы препарата. Через 30-60 минут после приема очередной дозы препарата выраженность проявлений БП, как правило, уменьшается. Первыми признаками «изнашивания» эффекта дозы являются усиление симптомов заболевания в ночные часы или по утрам, при пропуске приема очередной дозы днем. В дальнейшем ухудшение состояния проявляется закономерно перед приемом каждой последующей дозы. Таким образом, в течение дня отмечаются периоды оптимального самочувствия («включения») на фоне проявления эффекта дозы, а также периоды ограниченной двигательной активности с возобновлением основных проявлений заболевания («выключения») при ослаблении действия дозы. Эти колебания выраженности проявлений болезни в течение дня именуют двигательными флюктуациями. Наряду с изменениями двигательной активности обычно наблюдаются колебания и недвигательных проявлений заболевания. Так, в перио-

де «выключения» часто наблюдаются угнетенное настроение или тревога; учащенное мочеиспускание, избыточная потливость, неприятные ощущения или боли в мышцах.

В ряде случаев на фоне максимального действия дозы препарата – в периоде «включения» появляются признаки избыточной двигательной активности – произвольные движения в мышцах лица, рук или ног, туловища (дискинезии), а в периоде «выключения» – болезненные мышечные спазмы.

Каковы основные причины появления флюктуаций и дискинезий при болезни Паркинсона?

Длительный равномерный эффект доз препаратов леводопы на начальных этапах терапии обеспечивается главным образом накоплением дофамина (полученного из леводопы) в окончаниях нервных клеток черной субстанции мозга. Однако по мере прогрессирования заболевания постепенное нарушение поддержания резерва дофамина приводит к тесной зависимости его содержания в мозге от поступления леводопы с каждой принимаемой дозой препарата. Соответственно, в связи с этим меняется и эффект терапии. Колебания содержания дофамина в мозге приводят к изменениям активности нервных клеток, участвующих в регуляции движений, что также способствует формированию флюктуаций и дискинезий.

Таким образом, ведущей причиной изменения эффективности леводопы являются прогрессирование БП и относительно непродолжительный период фармакологического действия разовой дозы препарата.

Какие факторы увеличивают вероятность появления флюктуаций и дискинезий при болезни Паркинсона?

Отмечено, что вероятность появления этих осложнений выше при раннем начале БП, особенно до 50-55 лет. Данная закономерность, однако, обусловлена не более быстрыми темпами прогрессирования БП, а, вероятно, генетически обусловленными нарушениями механизмов поддержания запаса дофамина в мозге. Риск присоединения дискинезий у пациентов с началом БП в

молодом и среднем возрасте повышается также с увеличением суточной дозы леводопы.

Позволяет ли откладывание начала терапии леводопой отдалить появление флюктуаций и дискинезий при болезни Паркинсона?

Несколько отложить появление осложнений позволяет прием агонистов дофаминовых рецепторов (АДР) на начальных этапах БП. Поэтому назначению АДР обычно отдают предпочтение перед препаратами леводопы при выборе начальной терапии пациентам молодого и среднего возраста (до 65 лет), у которых риск возникновения двигательных осложнений выше, чем у пожилых. Однако в ходе сравнительных исследований показано, что на фоне терапии АДР меньший риск осложнений в среднем достигается ценой более низкой эффективности и худшей переносимости лечения, чем при приеме леводопы.

В то же время, чрезмерное откладывание начала терапии леводопой (на пять и более лет) нередко приводит к достаточно быстрому возникновению осложнений - в течение первого года, а иногда месяцев или недель после приема препаратов леводопы. Таким образом, при откладывании назначения препаратов, содержащих леводопу, на несколько лет от начала БП, отмечается более быстрое возникновение флюктуаций и дискинезий от момента начала терапии, чем у больных с более ранним ее началом. Данная зависимость, вероятно, обусловлена возрастанием степени тяжести заболевания по мере дальнейшего течения и прогрессирования заболевания.

Как влияет выбор препарата для лечения начальных стадий БП на отдаленные результаты терапии болезни Паркинсона?

По результатам недавно опубликованного международного исследования, независимо от выбора первого средства для лечения БП – агониста дофаминовых рецепторов (АДР) прамипексола или препарата, содержащего леводопу/карбидопу, в среднем через шесть лет терапии, 90% больных в связи с недостаточной эффективностью АДР принимают препараты леводопы/карбидо-

пы. При этом у пациентов с различной начальной терапией отмечаются схожие показатели двигательной, повседневной активности и качества жизни. Преимуществом терапии АДР является меньшая частота двигательных осложнений (флюктуаций и дискинезий). Однако частота тяжелых, нарушающих повседневную жизнь, осложнений сопоставима при различной первоначальной терапии. Клинически значимым отличием терапии препаратами леводопы является ее лучшая переносимость в виде меньшей частоты появления повышенной дневной сонливости и отеков ног.

Какие существуют способы коррекции флюктуаций и дискинезий при болезни Паркинсона?

Для коррекций флюктуаций и дискинезий существуют разные лечебные подходы, степень эффективности которых, достаточно индивидуальна. При появлении флюктуаций и/или мышечных спазмов в периоде «выключения» в ряде случаев достаточно эффективно увеличение разовой дозы или кратности приема препарата леводопы. Среди других способов - дополнительное назначение АДР и/или ингибиторов MAO-B; замена стандартного препарата леводопы на комбинированный – леводопа/карбидопа/энтакапон.

При дискинезиях, возникающих на фоне действия дозы леводопы (в периоде «включения») по возможности уменьшают дозу препаратов леводопы наряду с назначением АДР и/или ингибиторов MAO-B; амантадина. Однако сокращение разовой дозы леводопы ниже 150-100 мг не целесообразно, так как приводит к недостаточному и непредсказуемому эффекту. В случае тяжелых флюктуаций и дискинезий, коррекция которых недостаточна при использовании доступных лекарственных средств, показано обсуждение возможности хирургического лечения БП.

2. Показания и противопоказания к терапии препаратами леводопы при болезни Паркинсона.

В каких случаях показано начало терапии препаратами леводопы при болезни Паркинсона?

Пациентам пожилого возраста (старше 65 лет):

- при симптомах БП любой степени тяжести, нарушающих повседневную активность

Пациентам молодого и среднего возраста (до 65 лет):

- при умеренных или выраженных симптомах БП, нарушающих повседневную активность;
- в случае недостаточной эффективности или переносимости других препаратов для лечения БП;
- при необходимости быстрого достижения хорошего эффекта (например, для продолжения профессиональной деятельности);
- при наличии выраженных нарушений памяти или других интеллектуальных функций

Какие имеются противопоказания к назначению препаратов леводопы?

Аллергическая реакция, меланома, кожные заболевания неизвестной причины, период кормления ребенка материнским молоком. При закрытоугольной форме глаукомы, необходимо по возможности сохранить прием леводопы, проконсультировавшись с окулистом по поводу незамедлительного лечения глаукомы.

При каких заболеваниях требуются предосторожности при назначении препаратов леводопы?

При наличии тяжелых заболеваний сердечно-сосудистой системы (главным образом, инфаркта миокарда, аритмии, сердечной недостаточности), легких (включая бронхиальную астму), тяжелой недостаточности функции печени, почек, декомпенсированных эндокринных заболеваниях (особенно сахарном диабете), язвенной

болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, открытоугольной глаукоме, эпилептических и других судорожных припадков, психозе, беременности при подборе дозы и последующей терапии препаратами леводопы требуется совместное наблюдение невролога и соответствующего специалиста - кардиолога, гастроэнтеролога, эндокринолога, офтальмолога.

Всем пациентам раз в полгода рекомендуется проводить биохимическое исследование крови для контроля функции печени и почек, проводить общее исследование крови для контроля формулы крови. Во время лечения женщинам детородного возраста следует применять меры контрацепции.

3. Особенности режима приема препаратов леводопы.

С какой дозы препаратов леводопы обычно начинают лечение болезни Паркинсона?

Лечение начинают с малых доз – 100-125 мг леводопы в сутки, затем с интервалами в 5–7 дней суточную дозу повышают на 50-125 мг леводопы до достижения 300-400 мг леводопы в сутки. Суточная доза делится на 3 приема с равными промежутками времени между ними в периоде бодрствования. При недостаточном эффекте дозу постепенно повышают на 50-125 мг леводопы раз в 5-7 дней до оптимального уменьшения тяжести проявлений заболевания. На этапе привыкания к терапии (первые 2-3 недели приема препарата) во избежание появления тошноты леводопу лучше принимать после или во время еды. В редких случаях возникновения тошноты или рвоты на 1–4 недели дополнительно назначается домперидон по 10–20 мг 3 раза в сутки за 20 мин до приема леводопы. Необходимо запивать каждую дозу водой или соком (не менее $\frac{1}{2}$ стакана).

После первых недель адаптации к терапии для улучшения всасывания препарат целесообразно принимать, как минимум, за 40-60 минут до еды, либо через 2 часа после приема пищи. В случае дискомфорта со стороны желудка, наличии в

анамнезе гастрита или язвенной болезни препарат лучше принимать после легкой небелковой закуски (фруктов, овощей, кусочка хлеба и др).

Какие дозы препаратов леводопы являются максимальными?

В большинстве случаев на развернутых и поздних стадиях БП удается достигнуть достаточного эффекта при приеме 800-1000 мг леводопы в сутки. Однако при наличии показаний и хорошей переносимости препарата суточная доза леводопы может составлять 1000-1500 мг, в крайне редких случаях до 2000 мг в сутки.

Какие изменения схемы приема леводопы допустимы при болезни Паркинсона?

При стабильном в течение суток эффекте терапии отсрочка приема на несколько часов или даже пропуск разовой дозы нежелательны, однако допустимы в качестве единичных случаев. При наличии флюктуаций симптомов также возможны некоторые изменения в схеме приема лекарства. Например, в те дни, когда требуется более раннее начало активной деятельности, первая доза препарата может приниматься раньше традиционного времени. Соответственно, при приеме последующих доз через привычные интервалы времени, потребуются дополнительный прием еще одной дозы в конце дня. Дополнительный прием дозы в ряде случаев может понадобиться также после интенсивной физической нагрузки, при сопутствующих инфекционных заболеваниях, других состояниях, сопровождающихся снижением эффективности терапии (см. «Дополнительные причины изменения эффективности терапии»). Необоснованное снижение дозы или прерывание приема препарата категорически противопоказаны, т.к. могут вызвать значительное, иногда необратимое ухудшение состояния.

Как повысить эффективность препаратов леводопы при болезни Паркинсона?

На этапе подбора дозы и привыкания к препарату лекарство лучше принимать во время или сразу после еды, чтобы избежать воз-

можной тошноты. Если тошнота и противопоказания со стороны заболеваний желудка отсутствуют, препарат целесообразно принимать, как минимум, за 40-60 минут до еды, либо через 2 часа после приема пищи, что способствует более эффективному действию лекарства.

Прием препарата вместе с пищей приводит к замедлению его всасывания и менее предсказуемому по длительности и силе эффекту. Кроме того, что аминокислоты, входящие в состав белковой пищи, «конкурируют» с леводопой на этапах всасывания в кишечнике и поступления лекарства в головной мозг. Таким образом, если препараты леводопы принимаются совместно с пищей, богатой белками (мясом, рыбой, молочными продуктами) эффективность дозы также обычно снижается. В случае возникновения при приеме леводопы натошак тошноты или других неприятных ощущений в желудке, можно сочетать прием лекарства с легкой, небелковой пищей (фруктами, овощами, хлебом). Для повышения предсказуемости наступления эффекта доз леводопы пациентам с тяжелыми формами флюктуаций рекомендуется ограничивать употребление белковой пищи в течение дня наряду со смещением приема суточной нормы белка к вечеру, когда необходимость в двигательной активности снижается.

Поскольку эффективность дозы леводопы зависит в значительной мере от всасывания препарата в кишечнике, необходимо запивать каждую дозу водой или соком (не менее $1/2$ стакана). Существенное негативное влияние на результат лечения может оказывать замедление моторики кишечника (запоры). Для их профилактики и коррекции в рацион питания должны быть включены фрукты, овощи, клетчатка, достаточное количество жидкости (около двух литров в день). При недостаточной эффективности этих мер могут подключаться слабительные средства.

1. Артемьев Д.В., Голубев В. Л., Яхно Н.Н. Болезнь Паркинсона. //В кн. Болезни нервной системы /Под ред.Н.Н.Яхно -М.: Медицина, 2005.-Т.2.-С.76-96.
2. Голубев В. Л. , Левин Я. И. , Вейн А. М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. -М. -1999. -415 С.
3. Левин О.С. Развитие моторных флуктуаций у больных с различными стадиями болезни Паркинсона.//Атмосфера. Нервные болезни.-2005.-N1.-С.10-16.
4. Нодель М. Р. Двигательные флуктуации и дискинезии при болезни Паркинсона. // Неврол. журн. - 2000.- N1. - С. 49-56.
5. М.Р. Нодель. Оптимальные сроки начала терапии леводопой. //Журн.неврол. психиатр. им. С.С.Корсакова.- 2010. - №1 – С.67-71.
6. Шток В.Н., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона.//В кн.: «Экстрапирамидные расстройства». Под ред. В.Н.Штока и соавт.- М.:МЕДпресс-информ, 2002. -С.94-122.
7. Brotchie J., Fitzer-Attas C. Mechanisms compensating for dopamine loss in early Parkinson's disease. //Neurol.-2009.-Vol.72(N7)-P.32-43.
8. Cedarbaum J.M., Gandy S.E., McDowell F.H. Early initiation of levodopa treatment does not promote the development of motor response fluctuations, dyskinesias, or dementia in Parkinson's disease. //Neurol. – 1991. -Vol. 41.-P.622-629.
9. Clarke C.E. Does levodopa delay death in Parkinson's disease? A review of the evidence. //Mov.Dis.-1995.-Vol. 10.-P.250-256.
10. Fahn S. et Parkinson Study Group. Does levodopa slow or hasten the rate of progress of Parkinson's disease? //J.Neurol. – 2005. –Vol. 252(Suppl.4).-P.37-42.
11. Horstink M., E. Tolosa E., U. Bonuccelli U, et.al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society–European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease. //Eur. Journ. of Neurol.- 2006.-Vol. 13.-P.1170–1185.
12. Jankovic J. Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease.//Mov.Dis.-2005.-Vol.20.(suppl.11).-P.11-6.
13. Katzenschlager R., Lees A. Treatment of Parkinson's disease: levodopa as the first choice. //J.Neurol.2002;249 (Suppl.2):19-24.
14. Olanow C.W. The scientific basis for the current treatment of Parkinson's disease.//Annu.Rev.Med.-2004.-Vol.55.-P.41-60.
15. Pahwa R., Factor S., Lyons K., et.al. Practice parameter : treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review) : report of the quality standards. Subcommittee of the American Academy of neurology. //Neurol. -2006.-Vol. 66.-P.983-995.
16. The Parkinson Study Group. Levodopa and the progress of Parkinson's disease. //The N.Engl.J.Med.-2004.-Vol.351.-P.2498-2508.
17. The Parkinson Study Group. Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease. //Arch. Neurol.-2009.-Vol.66(N5)-P.17-26.
18. Rajput A.H., Fenton M.E., Biridi S., et.al. Clinical-pathological study of levodopa complications. //Mov.Dis.-2002.-Vol.17.-N.2.-P.289-296.
19. Schapira A.H., Obeso J. Timing of treatment initiation in Parkinson's disease: a need for reappraisal? // Ann. Neurol.-2006.-Vol.59.-P. 559-562.
20. Schoenfeld M.A., Pantelie C.M., B. Schwartz . Clinical criteria for the switch of treatment strategies in Parkinson's disease. // Clinical Neurol. and Neurosurg. -2003.-Vol. 105.-P.241-244.
21. Shin J.Y., Park H.J., Ahn Y.H. et.al. Neuroprotective effect of l-dopa on dopaminergic neurons is comparable to pramipexole in MPTP-treated animal model of Parkinson's disease: a direct comparison study. //J. Neurochem.-2009.-Vol.16.-P. 15-19.

