Фармакотерапия БП: принципы терапии

- **Выбор стартового препарата определяется особенностями пациента, а не протоколом:** имеют значение возраст, когнитивный статус, коморбидность, характер работы, риск падений, ожидания пациента и т.д.
- **Титрация медленная**, до минимальной эффективной дозы; каждое изменение схемы оценивается не ранее чем через 2–4 недели.
- **Дневник состояний** — основной инструмент оценки при появлении флуктуаций.
- **Резкая отмена дофаминергической терапии недопустима** ввиду риска декомпенсации (вплоть до акинетического криза).
- **Реабилитация назначается одновременно с медикаментозной терапией**.
- **Немоторные симптомы оцениваются на каждом визите**.
- **Пациент и семья должны быть информированы** о расстройствах импульсного контроля, дневной сонливости и риске вождении, о запрете метоклопрамида и типичных нейролептиков, а также о ряде других значимых клинико-социальных факторов.

Когда начинать

Лечение при появлении первых симптомов БП следует начинать незамедлительно. В рандомизированном исследовании отсроченного старта LEAP пациенты, начавшие прием леводопы (100/25 мг три раза в день) на 40 недель раньше, к 80-й неделе не отличались по тяжести от группы отсроченного старта: это свидетельствует об отсутствии как модифицирующего эффекта леводопы, так и вреда раннего назначения. Аргумент «леводопа токсична и её надо беречь» следует считать устаревшим; при этом ранний старт у молодых пациентов действительно связан с более ранним развитием моторных осложнений, что учитывается при выборе первого препарата**.**

Примерный алгоритм:

Клиническая ситуация	**Предпочтительный старт**
Возраст >70 лет, когнитивное снижение, коморбидность, риск падений	Леводопа + ингибитор ДДК
Молодой возраст, высокие функциональные требования, сохранный когнитивный статус	Агонист дофаминовых рецепторов (или леводопа с последующим комбинированием)
Минимальная симптоматика, желание отсрочить основную терапию	Ингибитор МАО-Б
Дрожательная форма, недостаточный ответ на дофаминергическую терапию	У молодых пациентов без когнитивных нарушений возможен холинолитик;

Основные группы препаратов

Группа	Представители	Практические замечания
Леводопа + ингибитор ДДК	Леводопа/бенсеразид, леводопа/карбидопа	Стартовая схема обычно 50–100 мг леводопы 3 раза в день; приём за 30–60 мин до еды или спустя 2 ч после приема пищи
Леводопа + ингибитор ДДК + энтакапон	Сталево, леводопа-карбидопа-энтакапон	Цлесообразно назнаачть при истощении дозы; возможно окрашивание мочи, диарея
Агонисты дофаминовых рецепторов	Прамипексол, ропинирол (в т.ч. пролонгированные формы), пирибедил, ротиготин (пластырь), апоморфин (покожные инъекии или помпа, поъязычные пластинки)	Расстройства импульсного контроля, дневная сонливость, отёки голеней, галлюцинации, артериальная гипотензия, тошнота и др.; у пожилых — назначаются с осторожностью
Ингибиторы МАО-Б	Разагилин Сафинамид	
Амантадины	Амантадина гидрохлорид/сульфат	Эффективны для всех симптомов, но основное показание – леводопа-индуцированные дискинезии; из побочных эффектов – отёки, галлюцинации, задержка мочи
Холинолитики	Тригексифенидил, бипериден	Применяются только у молодых пациентов, при треморе, кратким курсом; противопоказаны при когнитивных нарушениях, глаукоме, аденоме простаты, брадиаритмии и др.

Обязательное предупреждение при назначении агонистов. Расстройства импульсного контроля — патологическая азартность, гиперсексуальность, компульсивные покупки и переедание, пандинг, дофаминовый дизрегуляционный синдром и т.д. — развиваются у значимой доли пациентов, редко сообщаются самим пациентом добровольно и требуют прямого расспроса пациента и родственника на каждом визите. Отдельно обсуждается дневная сонливость, приступы внезапного засыпания и вопрос о дальнейшей возможности вождения транспортного средства.

Практический ориентир для назначения высокотехнологичных методов терапии (подкожная и дуоденальная помпы, хирургическое лечение) — **критерий «5-2-1»**: не менее 5 приёмов леводопы в сутки, не менее 2 часов времени «выключения», не менее 1 часа инвалидизирующих дискинезий в сутки.

Глубокая (глубинная) стимуляция мозга (DBS)

Основные мишени — субталамическое ядро (STN), внутренний сегмент бледного шара (GPi) и VIM-ядро таламуса. Стимуляция STN позволяет уменьшить выраженность всех двигательных симптомов паркинсонизма и, в ряде случаев, снизить дозы дофаминергических препаратов; воздействие на GPi предпочтительнее при выраженных дискинезиях, а также при пограничном когнитивном или психиатрическом статусе, тогда как стимуляция VIM используется для лечения фармакорезистентного тремора. Исследование EARLYSTIM показало преимущество стимуляции в сочетании с медикаментозной терапией у пациентов с ранними моторными осложнениями (средний возраст 52 года, длительность болезни около 7,5 лет) по качеству жизни.

Чек-лист отбора кандидата для DBS:

1. Диагноз БП соответствует критериям MDS, длительность обычно ≥4 лет (кроме случаев инвалидизирующего тремора, при котором операция может быть проведена и в более ранние сроки).
2. Сохранный ответ на леводопу — прирост по MDS-UPDRS III в леводопа-тесте, как правило, ≥30 % (тремор может отвечать хуже, но это не противопоказание к операции).
3. Инвалидизирующие флуктуации или дискинезии, либо резистентный тремор.
4. Отсутствие деменции (нейропсихологическое обследование обязательно).
5. Отсутствие некомпенсированной депрессии, психоза, суицидальных тенденций.
6. Отсутствие выраженных аксиальных симптомов в состоянии «включения» (они после операции не улучшаются).
7. Приемлемый соматический статус и отсутствие противопоказаний к нейрохирургическому вмешательству, включая выраженный церебральный сосудистый процесс.
8. Реалистичные ожидания пациента и семьи; обсуждена невозможность влияния на прогрессирование и на немоторные симптомы.

Послеоперационное ведение: включает программирование в несколько этапов, параллельное снижение количества и дозировок препаратов, контроль веса, речи и настроения, наблюдение по поводу апатии в первые месяцы, обучение пациента работе с пультом.

В феврале 2025 г. в США одобрена первая коммерческая система замкнутого контура, доступная также в Европе; регистрация опиралась на данные исследования ADAPT-PD. Стимуляция модулируется в реальном времени по локальным потенциалам поля (бета-активность субталамического ядра).

МР-направленный фокусированный ультразвук (МР-ФУЗ)

МР-ФУЗ – это новый метод абляционной (деструктивной) нейрохирургии – без разрезов и необходимости проведения электрода сквозь ткань мозга (как это делается в процессе традиционной операции радиочастотной термодеструкции). Неинвазивность деструкции мишеней в глубине мозга при процедуре МР-ФУЗ обеспечивается за счет фокусирования в точке цели более тысячи ультразвуковых лучей, направляемых специальным генератором с окружности черепа. В настоящее время в мире и в нашей стране МР-ФУЗ все шире применяется для односторонней деструкции VIM при треморе; деструкция бледного шара проводится (GPi) проводится при тяжелых леводопа-индуцированных дискинезиях и

мышечной ригидности. Ограничения: преимущественно односторонний характер (двусторонние деструкции данным методом также принципиально возможны, но требуют использования специально разработанной тактики и приемов), необратимость деструкции, зависимость от толщины и плотности костей черепа (коэффициент SDR).

Реабилитация — не дополнение, а часть терапии

Регулярная аэробная нагрузка умеренной и высокой интенсивности имеет наиболее убедительные данные среди немедикаментозных вмешательств в отношении моторных функций и качества жизни. Практические компоненты включают тренировку равновесия и ходьбы с внешними стимулами, тренировку амплитуды движений, силовую работу, дыхательные упражнения, логопедическую работа над громкостью речи, адаптацию домашней среды, обучение близких.

Литература

1. Antonini A., Odin P., Schmidt P. et al. Validation and clinical value of the MANAGE-PD tool: a clinician-reported tool to identify Parkinson's disease patients inadequately controlled on oral medications. Parkinsonism Relat. Disord. 2021; 92: 59–66.
2. Ferreira J.J., Lees A., Rocha J.F. et al. Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations (BIPARK-I). Lancet Neurol. 2016; 15(2): 154–165.
3. Fox S.H., Katzenschlager R., Lim S.Y. et al. International Parkinson and Movement Disorder Society evidence-based medicine review: update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. Mov. Disord. 2018; 33(8): 1248–1266.
4. Jost S.T., Kaldenbach M.A., Antonini A. et al. Levodopa dose equivalency in Parkinson's disease: updated systematic review and proposals. Mov. Disord. 2023; 38(7): 1236–1252.
5. Katzenschlager R., Poewe W., Rascol O. et al. Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO). Lancet Neurol. 2018; 17(9): 749–759.
6. Olanow C.W., Kieburtz K., Odin P. et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. Lancet Neurol. 2014; 13(2): 141–149.
7. Schuepbach W.M.M., Rau J., Knudsen K. et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications (EARLYSTIM). N. Engl. J. Med. 2013; 368(7): 610–622.
8. Soileau M.J., Aldred J., Budur K. et al. Safety and efficacy of continuous subcutaneous foslevodopa–foscarbidopa in patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2022; 21(12): 1099–1109.
9. Verschuur C.V.M., Suwijn S.R., Boel J.A. et al. Randomized delayed-start trial of levodopa in Parkinson's disease (LEAP). N. Engl. J. Med. 2019; 380(4): 315–324.
10. Клинические рекомендации МЗ РФ, рубрикатор, ID 716.