Распространенность и основные способы терапии поздних стадий болезни Паркинсона

Ю.А. СЕЛИВЕРСТОВ, С.Н. ИЛЛАРИОШКИН*

ФГБУ «Научный центр неврологии РАМН», Москва

Prevalence and main methods of treatment of advanced stages of Parkinson's disease

YU.A. SELIVERSTOV, S.N. ILLARIOSHKIN

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Ключевые слова: *болезнь Паркинсона, поздние стадии, моторные флюктуации и дискинезии, фармакоэкономический анализ, апоморфин.*

Key words: *Parkinson' disease, advanced stages, motor fluctuation and dyskinesias, pharmacoeconomic analysis, apomorphine.*

Эпидемиология и стадийность течения болезни Паркинсона

Болезнь Паркинсона (БП) — второе по частоте нейродегенеративное заболевание (после болезни Альцгеймера), характеризующееся брадикинезией, тремором и ригидностью в сочетании с расстройствами ходьбы и равновесия, присоединяющимися по мере неуклонного прогрессирования нейродегенерации [24]. В среднем через 14 лет после появления моторных проявлений болезни пациенты оказываются прикованными к постели или инвалидному креслу [22]. Кроме моторных симптомов у пациентов с БП имеется целый ряд немоторных проявлений: нарушение обоняния, болевой синдром, расстройства поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз, нарушения перистальтики, легкие и умеренные когнитивные расстройства, депрессия, панические атаки и др.

Ранее считалось, что при БП морфологические изменения затрагивают в основном дофамин-продуцирующие нейроны черной субстанции, однако имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о наличии патологических синуклеин-позитивных включений в обонятельных луковицах, клетках каудальных отделов ствола мозга, а также в ядрах шва и ретикулярной формации уже на ранних стадиях болезни [13]. Более того, ранние изменения при развитии нейродегенеративного процесса «паркинсонического» типа (агрегаты альфа-синуклеина, тельца и нейриты Леви) выявляются в периферических вегетативных нейронах: в клетках мейсснерова и ауэрбахова сплетений кишечника, пре- и паравертебральных ганглиях, в дистальных симпатических терминалях и ганглиях симпатического ствола и др. [11].

Общая распространенность БП составляет 100—250 случаев на 100 000 населения, однако в старших возрастных группах число больных увеличивается значительно. В группе старше 60 лет заболевание встречается у 1% лиц, а после 75 лет — с частотой до 3—5% и более. В среднем в мире БП страдают около 5 млн человек, из них 1,5 млн проживают в 7 ведущих экономически развитых странах мира, а примерно 500 000 больных — в США [68]. Общую численность больных БП в России можно примерно оценить в 210 000 человек, при этом ежегодно заболевание возникает примерно у 20 000 пациентов [5]. По некоторым оценкам, к 2030 г. численность таких больных может увеличиться по сравнению с нынешним уровнем в среднем в 2 раза [21]. Соотношение мужчин и женщин среди пациентов с БП варьирует от 1,1 до 2,1 и в среднем составляет 1,46 (с учетом поправки на более высокую продолжительность жизни у женщин) [19, 30]. При этом в странах Азии различия в заболеваемости между мужчинами и женщинами по неясным причинам не выявляются.

Основным инструментом оценки прогрессирования клинической симптоматики при БП является унифицированная рейтинговая шкала оценки болезни Паркинсона (UPDRS). Для более общей оценки течения болезни применяется шкала Hoehn—Yahr, в рамках которой выделяется 5 функциональных стадий паркинсонизма [31, 50]. Степень тяжести заболевания определяется выраженностью двигательных нарушений, способностью к самообслуживанию и наличием немоторных проявлений. Согласно шкале Hoehn—Yahr, III и выше стадии БП относятся к поздним [54]. В то время как на ранних стадиях проявления заболевания могут быть адекватно скомпенсированы с использованием доступных на сегодняшний день лекарственных препаратов (как в режиме монотерапии, так и в различных комбинациях), целый ряд проблем возникает при лечении поздних стадий, включая борьбу с нарастающими моторными и плохо поддающимися терапии немоторными проявлениями [14, 62].

© С.Н. Иллариошкин, 2013

*e-mail: sni@neurology.ru

Полиморфизм проявлений болезни Паркинсона на поздних стадиях

На развернутых стадиях БП многообразные клинические проявления являются следствием как прогрессирования самого заболевания, так и длительной терапии препаратами леводопы — «золотого стандарта» лечения БП. В отличие от начальных, поздние стадии БП характеризуются повышением чувствительности пациентов к минимальным колебаниям концентрации леводопы в плазме крови. Более того, на этих стадиях болезни характер реакции в ответ на прием леводопы существенно меняется.

На фоне хронической леводопатерапии стабильный эффект от стандартных двухкомпонентных препаратов леводопы постепенно снижается, и у пациентов появляются закономерные лекарственные осложнения проводимой терапии — суточные флюктуации симптомов и лекарственные дискинезии [1, 3, 55]. Флюктуации представляют собой изменения выраженности клинической симптоматики паркинсонизма, которые могут быть как предсказуемыми по отношению к приему леводопы, так и непредсказуемыми. К основным вариантам моторных флюктуаций относят: истощение эффекта дозы леводопы, синдром включения—выключения, отсроченное включение, застывания, пропуск дозы, неравномерное действие леводопы в течение дня, ухудшение после приема дозы леводопы. Стоит отметить, что почти у всех пациентов моторные флюктуации сопровождаются колебаниями недвигательных симптомов — вегетативных, сенсорных, психических, которые зачастую обладают более выраженным воздействием на пациентов, нежели сами двигательные расстройства [14]. Двигательные дискинезии (дискинезии «пика дозы», двухфазные дискинезии и др.) могут отмечаться в разные фазы функционального состояния пациентов и отражать глубокие нарушения рецепторной фармакодинамики. Развитие флюктуаций и дискинезий связывают непосредственно с коротким периодом полувыведения леводопы (около 60 мин) и с прогрессирующей гибелью нигростриатных окончаний, что нарушает буферные свойства оставшейся совокупности нигральных нейронов и присущую им в норме способность к тоническому, стабильному выделению депонированного в терминалях дофамина. В этих условиях формируется пульсирующая (пароксизмальная) стимуляция постсинаптических дофаминовых рецепторов стриатума, далекая от физиологической нормы [1, 7, 62]. Имеет значение и извращение чувствительности постсинаптических D2-рецепторов в условиях десенситизации и периодически повторяющейся надпороговой стимуляции [49]. Моторные флюктуации и дискинезии значительно затрудняют двигательную активность пациентов и являются одним из ведущих факторов, снижающих качество жизни [7, 55].

На поздних стадиях БП применяется сложная поликомпонентная лекарственая терапия, в состав которой входят (в разных сочетаниях и дозировках): леводопа (стандартные, быстрорастворимые, пролонгированные формы для перорального приема); агонисты дофаминовых рецепторов; амантадины; ингибиторы катехол-о-метилтрансферазы, КОМТ (энтакапон, толкапон, комбинированный препарат сталево); ингибиторы моноаминоксидазы типа Б, МАО-Б (в поздней стадии эти препараты используются гораздо реже, чем в дебюте БП); центральные холинолитики; разнообразные корректоры (клоназепам и другие бензодиазепины, локальные внутримышечные инъекции ботулинического токсина и др.).

При недостаточно эффективном контроле за двигательными нарушениями применяются более сложные методики хирургической нейромодуляции: глубокая стимуляция мозга (ГСМ), деструктивные функциональные нейрохирургические операции (преимущественно для односторонней коррекции тремора и других патологических симптомов), введение леводопы через микрогастростому с использованием дуоденальной помпы (дуодопа), постоянное подкожное введение апоморфина с использованием апоморфиновой помпы (апокин) [9, 15, 23, 38, 54]. Указанные терапевтические походы имеют свои положительные и отрицательные стороны и не могут быть применимы ко всем пациентам на поздних стадиях БП, что предполагает тщательный учет физического и психического состояния больных, коморбидности, возраста и других многообразных факторов [54].

После 4—6 лет лечения леводопой моторные флюктуации развиваются, как правило, у 30—50% больных, а после 10 лет — у 60—85% [57]. Особенно быстро флюктуации развиваются у пациентов с ранним началом БП — уже в первые 3 года после начала лечения леводопой [1, 7, 52]. К разным типам моторных флюктуаций используется разный терапевтический подход.

Феномены «истощения» дозы и *включения—выключения* первоначально могут корригироваться увеличением кратности приема леводопы при уменьшении разовой дозы, использованием пролонгированных форм лекарственных препаратов, добавлением агонистов дофаминовых рецепторов, однако при выраженных флюктуациях на поздних стадиях БП эффективность указанных мер снижается. В этом случае целесообразно добавление ингибиторов КОМТ (энтакапон, толкапон), которые увеличивают продолжительность действия леводопы путем блокирования ее метаболизма в периферических тканях, что позволяет уменьшить длительность периода «выключения» в среднем на 1—2 ч в сутки [33, 51, 53]. Клиническая эффективность энтакапона у больных БП с моторными флюктуациями в среднем оценивается как умеренная, у части больных этот препарат вообще не оказывает эффекта [4, 26]. Применение толкапона ограничено его гепатотоксическим действием [3]. Альтернативный подход — применение ингибиторов МАО-Б, блокирующих распад дофамина в синаптической щели. Эффективность селегилина на поздних стадиях БП при моторных флюктуациях оказалась невысокой, что вместе с наличием частых осложнений у лиц пожилого возраста ограничивает его использование. Разагилин, ингибитор МАО-Б нового поколения, в 10 раз активнее селегилина и при этом лишен многих побочных эффектов последнего, но его роль в лечении поздней стадии БП окончательно не определена [28, 69]. При выраженных проявлениях феномена включения—выключения может обсуждаться применение дуодопы, операции ГСМ или апоморфиновой помпы [13].

Замедленное наступление или отсутствие эффекта разовой дозы леводопы, как правило, корригируется улучшением моторики желудочно-кишечного тракта (борьба с запорами) с целью улучшения всасывания препарата, а также отменой холинолитических средств, приемом очередной дозы леводопы до «истощения» предыдущей, использованием быстрорастворимых форм леводопы.

Выраженность *непредсказуемых «выключений»* может ослабляться приемом ингибиторов КОМТ или МАО-Б. В тяжелых случаях прибегают к использованию быстрорастворимых форм леводопы, операции ГСМ, интрадуоденальному введению леводопы.

Коррекция *застываний при ходьбе* проводится назначением разагилина. В исследовании LARGO было показано, что данный препарат в дозировке 1 мг в сутки приводит к уменьшению выраженности застываний [53].

Дискинезии, как правило, через 5—7 лет от начала лечения леводопой могут появляться в различные фазы действия последней.

Дискинезии периода «выключения» эффективно корригируются теми же подходами, что и феномен «истощения» дозы.

Для уменьшения выраженности *дискинезии «пика дозы»* пробуют уменьшить разовую дозу леводопы с увеличением кратности приема. Ослаблению дискинезий этого типа способствует также добавление амантадинов (являющихся по своему механизму действия ингибиторами NMDA-рецепторов глутамата), а также назначение агонистов дофаминовых рецепторов (при одновременном снижении дозы леводопы) и назначение корректоров (клоназепам). В некоторых случаях целесообразно отменить либо ограничить прием ингибитора КОМТ.

Двухфазные дискинезии поддаются коррекции значительно труднее. Иногда возможно увеличение разовой дозы препарата леводопы при снижении/сохранении числа приемов, а также добавление агониста дофаминовых рецепторов со снижением дозы леводопы. Ряд исследователей в этих случаях рекомендуют стратегию «наслоения» последовательных доз леводопы (что позволяет удерживать концентрации препарата выше критического порогового уровня, переход через который ассоциирован с данным видом гиперкинеза). При неэффективности консервативных методов — применение ГСМ (стимуляция субталамического ядра) [4].

К *немоторным проявлениям* БП на поздних стадиях относятся поведенческие расстройства, галлюцинации, деменция, депрессия, апатия, расстройства сна, вегетативные нарушения [14]. Эти проявления также значительно снижают качество жизни пациентов, повышают общую продолжительность пребывания пациентов в стационаре и создают дополнительную нагрузку на ухаживающих за ними лиц (в том числе и членов семьи) [56]. Немоторные осложнения лишь минимально корректируются с помощью существующих противопаркинсонических средств [26, 33].

Таким образом, подходы к терапии поздних стадий БП имеют комплексный, сложный характер. С учетом того, что прогрессирующее старение населения приведет к увеличению распространенности БП [10, 21], представляется особенно важным поиск инновационных методик ее лечения, демонстрирующих как клиническую, так и экономическую эффективность, которые были бы доказаны результатами соответствующих контролируемых исследований.

Фармакоэкономические аспекты лечения поздних стадий БП

При проведении фармакоэкономического анализа принято оценивать целый ряд показателей. *Прямые затраты* — непосредственные расходы, связанные с оказанием медицинской помощи. Их разделяют на медицинские (расходы на содержание пациентов в лечебном учреждении или стоимость оказываемых им услуг на дому, затраты на транспортировку больного, стоимость лекарственного обеспечения, лабораторного и инструментального обследования и др.) и немедицинские (стоимость питания, социального обеспечения и ухода на дому, издержки, связанные со специальным обучением ухаживающих лиц и др.). *Непрямые затраты* — не связаны непосредственно с осуществлением лечебного процесса и обусловлены потерей трудоспособности пациентом или членами его семьи. При определенных заболеваниях, характеризующихся высоким уровнем инвалидизации (в том числе при БП), доля непрямых затрат составляет иногда бóльшую часть общих затрат.

Принято выделять также *нематериальные (неосязаемые) затраты*, обусловленные факторами, которые нельзя точно количественно измерить — болью, другими физическими или психологическими страданиями, испытываемыми пациентами вследствие заболевания или лечения, изменением качества жизни [2].

Традиционные методы фармакоэкономического анализа включают анализ стоимости болезни, «минимизации затрат», «затраты—эффективность», «затраты—полезность», «затраты—выгода», моделирование, совместный анализ, анализ готовности платить и влиять на бюджет. В данном обзоре будут упоминаться данные по анализу «затраты—эффективность» (применяется для сравнения разницы стоимости двух и более альтернативных методов лечения, а также различий в их клинической эффективности), «затраты—полезность» (применяется для анализа, как разумнее распорядиться средствами при имеющемся выборе между различными подходами) и моделированию. В рамках последнего выделяют марковское моделирование (описывает несколько дискретных состояний и переходы между ними с течением времени) и «древо решений» (иллюстрирует все возможные исходы применительно к конкретной специфической ситуации). Также используются следующие понятия: год добавленной качественной жизни (Quality-Adjusted-Life-Year — QALY) — значение 1,0 присваивается продолжительности жизни в 1 год при качестве жизни, соответствующем абсолютному (100%) здоровью; ICUR (incremental cost-utility ratio), или инкрементальный коэффициент «затраты—полезность» — показатель прироста затрат полезности (демонстрирует, каких дополнительных вложений требует достижение одной дополнительной единицы полезности); ICER (incremental cost-effectiveness ratio), или инкрементальный коэффициент «затраты—эффективность» — показывает, сколько нужно дополнительно заплатить за дополнительное преимущество сравниваемой терапии.

Еще в конце 1990-х годов экономические исследования по БП показали, что, например, в США ежегодные расходы на одного пациента составляли 24 041 доллар [20], во Франции — 5129 долларов [41], а в Великобритании — от 5444 до 10 168 долларов [32]. Учитывая, что по мере прогрессирования болезни схема терапии имеет тенденцию к усложнению, на поздних стадиях БП значительно увеличиваются затраты на лечение пациентов [64]. Проводились исследования по оценке зависимости затрат на лечение БП от стадии заболевания [54]. Как и предполагалось, на поздних стадиях БП затраты росли с повышением стадии по шкале Hoehn и Yahr, стоимость лече-

ния IV стадии была как минимум в 2 раза выше, чем I, а V стадии — в 5—6 раз выше, чем I [60, 66, 67].

За последние 15 лет фармакоэкономические исследования препаратов, используемых при БП, проводились, в основном, за рубежом; в России имеются лишь единичные исследования такого рода, недостаточно известны финансовая и социальная нагрузки на пациентов с БП и их родственников [2, 6]. Результаты 6-месячного исследования Е.И. Гусева и соавт. [2] показали, что затраты при БП в России намного ниже, чем в странах Западной Европы, но превышают таковые в развивающихся странах Азии: общие затраты составили в среднем 2790 евро на одного пациента, а полугодовые средние прямые затраты в России составили 1340 евро на одного пациента, что в 2—6 раз меньше, чем в странах Западной Европы и США. Таким образом, экономическое бремя для пациентов с БП и их семей в России достаточно велико и сопоставимо при этом с расходами системы обязательного медицинского страхования, что подтверждает актуальность фармакоэкономических подходов к сравнению различных терапевтических методик (стратегий) при БП [2].

Агонисты дофаминовых рецепторов (АДР). J. Reese и соавт. [54] выделили 2 значимых фармакоэкономических исследования применения АДР на поздних стадиях БП. В исследовании T. Hoerger и соавт. [31] анализировался коэффициент «затраты—полезность» (ICUR) в США (по состоянию цен на 1997 г.) при совместном применении прамипексола, неэрголинового АДР и леводопы; авторы пришли к выводу, что на поздних стадиях БП фармакоэкономически целесообразно использование комбинированной терапии прамипексолом и леводопой [27]. Сходные результаты были получены в японском исследовании T. Shimbo и соавт. [59] с использованием марковской модели на 10 лет, состоящей из 6 состояний (1—5 стадии по Hoehn—Yahr и смерть). Авторы показали, что применение бромокриптина или перголида в комбинации с леводопой фармакоэкономически оправдано на поздних стадиях БП по сравнению с монотерапией леводопой.

Ингибиторы МАО-Б и КОМТ. В настоящее время опубликованы результаты 2 крупных исследований, в которых анализировался инкрементальный коэффициент «затраты—полезность» при использовании разагилина. J. Hudry и соавт. [34] проводили анализ отношения затраты—полезность при применении ингибитора МАО-Б разагилина и ингибитора КОМТ энтакапона в сочетании с леводопой в сравнении с монотерапией леводопой у пациентов, страдающих моторными флюктуациями. Авторы заключили, что использование леводопы в сочетании с разагилином/энтакапоном приводило к экономии денежных средств по сравнению с монотерапией леводопой. При этом использованная ими марковская модель была чувствительна к стоимости препаратов, однако при этом не учитывались нежелательные эффекты препаратов, коморбидные состояния и возможные осложнения терапии [54].

H. Groenendaal и соавт. [29] оценивали инкрементальный коэффициент «затраты—полезность» для разагилина/энтакапона в сочетании с леводопой по сравнению с совместным применением леводопы, карбидопы, энтакапона, а также со стандартной монотерапией леводопой у пациентов на поздних стадиях БП. На 2-летней марковской модели авторы показали, что оба варианта комбинированной терапии были эффективнее монотерапии леводопой. Комбинации леводопа+разагилин и леводопа+энтакапон оказались доминантными (позволяющими снизить затраты при увеличении эффективности) схемами лечения по сравнению с монотерапией леводопой с точки зрения затрат системы медицинского страхования, пациента и системы здравоохранения; а сочетание леводопа+энтакапон было также эффективно при более высоких затратах. Использованная в данном исследовании модель по своим характеристикам была сходной с моделью J. Hudry и соавт. [34] и имела те же недостатки.

Введение леводопы с использованием дуоденальной помпы (ЛДП). I. Kristiansen и соавт. [37] применили модель «древо решений», в рамках которой проводился анализ «затраты—полезность» ЛДП в сравнении с пероральным приемом леводопы. Затраты включали в себя расходы на приобретение лекарственного препарата, его назначение, установку системы введения препарата и мониторирование процесса лечения, а также лечение осложнений, связанных с применением помпы. Затраты оценивались с позиций шведской системы здравоохранения. Предполагаемые затраты на каждого пациента в течение 2 лет использования ЛДП составляли 562 000 шведских крон, в то время как при традиционной терапии леводопой — 172 000 шведских крон. Инкрементальный коэффициент «затраты—полезность» составил 0,66 млн евро на год сохраненной качественной жизни. С использованием данного моделирования авторы сделали вывод, что применение ЛДП на поздних стадиях БП связано со значительным улучшением состояния пациентов.

Недавнее исследование в Великобритании [42] показало несколько меньшие значения ICUR коэффициента «затраты—эффективность» для ЛДП в сравнении со стандартной терапией поздних стадий БП. Затраты на один дополнительный год качественной жизни составили 36 024 фунтов стерлингов.

Хирургическое лечение БП. Исторически, из хирургических методов лечения БП в 1960-х годах первоначально была успешно внедрена паллидотомия, затем стала широко использоваться таламотомия и другие операции, но их необратимый деструктивный характер и большое число осложнений резко ограничивали потенциал данного вида помощи. Настоящий «ренессанс» интереса к стереотаксическому хирургическому лечению БП был связан с внедрением в практику в начале 1990-х годов технологии ГСМ. Именно ГСМ рассматривается в настоящее время в качестве предпочтительного метода лечения пациентов на поздних стадиях БП. Результаты после имплантации системы для ГСМ оказываются лучше, чем после паллидо/таламотомии, со значительным улучшением суммарных показателей по шкалам двигательной оценки и снижением потребности в противопаркинсонических препаратах [40, 63].

J. Reese и соавт. [54] выделили 10 исследований, посвященных оценке хирургического лечения БП с экономической точки зрения. Только в 5 из них рассчитывались инкрементальные коэффициенты «затраты—эффективность». Остальные 5 работ были посвящены анализу минимизации и последствий затрат. В Национальных клинических руководствах NICE по БП указывается инкрементальный коэффициент «затраты—полезность» ГСМ в сравнении с оптимальной медикаментозной терапией (ОМТ), равный 19 500 фунтов стерлингов на каждый дополнительный год качественной жизни. Этот показатель

был проанализирован с использованием 5-летней марковской модели с выделением стадий БП по шкале Hoehn—Yahr. ГСМ характеризовалась увеличением качественной жизни на 2,9 года, в то время как при традиционной терапии — на 2,2 года. Общие затраты в течение 5 лет составили 42 144 фунтов стерлингов для ГСМ в сравнении с 28 066 фунтов стерлингов для ОМТ, включая стоимость операции, медицинского ухода и медикаментов.

В Испании F. Valldeoriola и соавт. [63] для сравнения ГСМ с ОМТ провели анализ «затраты—эффективность» и «затраты—полезность». Исследовались пациенты на поздних стадиях БП, у которых использование только медикаментозной терапии не приводило к адекватному контролю двигательной активности. Общие затраты при ГСМ составили 27 614 евро против 20 013 евро при ОМТ. ICUR коэффициент составил 240 евро на каждый дополнительный балл шкалы UPDRS и 34 389 евро на каждый дополнительный год качественной жизни.

Таким образом, при наличии довольно широкого спектра подходов к лечению БП все равно остается целый ряд проблем, связанных как с возможными противопоказаниями и побочными эффектами применяемых методик, так и с недостаточной эффективностью их использования. Это создает предпосылки для постоянного поиска новых препаратов и лекарственных форм.

Использование апоморфина

В данном контексте представляется целесообразным обратить внимание на апоморфин, старейший дофаминергический препарат из группы АДР, ненаркотическое производное морфина, полученное еще в 1869 г. [46]. Первый опыт применения апоморфина при БП относится к 1950-м годам [16, 17, 58]. При пероральном приеме апоморфин переносится плохо, отмечаются тошнота, повышение уровня мочевины и креатинина плазмы крови [16]. Для улучшения переносимости препарата делались попытки применять апоморфин в сочетании с домперидоном и метоклопрамидом с относительно удовлетворительным эффектом [47]. В 1988 г. C. Stibe и соавт. [61] показали преимущества подкожного введения апоморфина с целью уменьшения продолжительности периодов «выключения» (особенно непредсказуемых эпизодов) у пациентов с БП, получающих терапию леводопой. В этом исследовании с использованием подкожного апоморфина удалось уменьшить продолжительность периодов «выключения» на 50—60% и снизить дозы потребляемой леводопы на 20%. Последующие плацебо-контролируемые исследования также продемонстрировали, что подкожное введение апоморфина предпочтительнее у пациентов с БП с резистентными к традиционной терапии периодами «выключения», и в 2004 г. данная методика была одобрена в США.

Терапевтическую эффективность апоморфина при БП связывают с его способностью напрямую стимулировать стриарные постсинаптические D2-рецепторы, что приводит к активации прямого и инактивации непрямого стриопаллидарных путей. Апоморфин обладает также умеренным сродством к 1D-, 2B- и 2C-адренергическим и $5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2B}$- и $5HT_{2C}$-серотониновым рецепторам [61]. Некоторые авторы [39] считают, что апоморфин индуцирует астроглиальную экспрессию нейротрофических факторов. Апоморфин является самым сильным препаратом в группе АДР и по своему эффекту сопоставим с леводопой [8]. Препарат быстро всасывается после подкожного введения (T_{max}=20 мин) и имеет короткий период полужизни (43 мин), что обусловливает быстрое начало его действия с наступлением эффекта уже в течение первых 5—15 мин.

Существует несколько подходов к оптимизации введения апоморфина. Наиболее предпочтительным является использование инфузионной помпы для подкожного введения, позволяющей обеспечивать непрерывную доставку лекарственного препарата (как правило, 12—16 ч в сутки). Это имеет целью уменьшить потребление пероральных препаратов насколько возможно, чтобы избежать пульсирующих колебаний концентрации препарата в крови. На практике оказывается, что большинство пациентов продолжают принимать лишь небольшие дозы леводопы, преимущественно для «прикрытия» ночных часов, когда инфузия апоморфина обычно не производится [15].

В целом ряде двойных слепых исследований были доказаны эффективность и безопасность подкожного применения апоморфина. Имеются данные, что подкожное введение апоморфина, при сравнимой эффективности в отношении моторных флюктуаций, меньше угнетает когнитивные функции пациентов с БП по сравнению с ГСМ [18]. Необходимо упомянуть также результаты пилотного обсервационного исследования P. Martinez-Martin и соавт. [45], согласно которому апоморфин способствует уменьшению выраженности немоторных проявлений поздних стадий БП, таких как гипергидроз, никтурия, учащенное императивное мочеиспускание и общая слабость. Это особенно актуально, учитывая неэффективность традиционных противопаркинсонических препаратов в отношении немоторных проявлений болезни [26, 33].

К недостаткам апоморфина относятся сама необходимость парентерального введения и мониторирования артериального давления медицинским персоналом на первых этапах терапии. Как правило, правильно оттитрованную дозу препарата удается поддерживать длительное время [47]. Однако при длительной терапии с использованием апоморфиновой помпы описаны случаи развития синдрома дофаминовой дизрегуляции в виде патологического пристрастия к азартным играм, интернет-зависимости, компульсивного пищевого поведения, повышенного либидо и острого паранойяльного синдрома с суицидальными попытками [8]. Согласно исследованию P. Garcia Ruiz и соавт. [27] нежелательные явления при использовании инфузий апоморфина встречались в 84% случаев, что проявлялось сонливостью (29%), галлюцинациями (18%), тошнотой (6%) и др. Сообщается также о местных реакциях при введении препарата в 87% [27] и 92% [36] случаев (в том числе образование подкожных узелков) при отсутствии указаний на то, являлись ли они значимыми или нет. Имеются сведения, что апоморфин может также способствовать удлинению интервала QT на ЭКГ [47].

Помимо помпы для подкожного введения апоморфина существуют специальные шприц-ручки для многоразового введения препарата с шагом дозы в 0,02 мл до 1 мл (10 мг) [12]. Описан также опыт внутривенного введения апоморфина у 6 пациентов с БП [44]. Сообщается, что это привело к значительному уменьшению дискинезий и снижению продолжительности периодов «выключения», однако у 3 больных развился внутрисосудистый тромбоз на

фоне внутрисосудистого отложения кристаллизованного апоморфина, что требовало кардиоторакального хирургического вмешательства. В связи с этим данный способ введения был запрещен.

Был проведен ряд небольших исследований [47] по эффективности интраназального введения апоморфина. Фармакокинетические характеристики такого метода введения апоморфина сходны с подкожным по уровням абсорбции и полужизни [25]. Среди побочных эффектов очень часто отмечались заложенность и жжение в носу, воспалительные изменения преддверия носа, тошнота. J. Montastruc и соавт. [43] и W. Ondo и соавт. [48] оценивали фармакокинетические характеристики подкожного и сублингвального введения апоморфина. Отмечено, что T_{max} было больше при сублингвальном введении, но при длительном использовании данный способ введения приводил в 50% случаев к стоматиту. Существует также опыт ректального введения апоморфина. T. Van Laar и соавт. [65] обобщили свой опыт применения данного метода у 5 пациентов с БП с моторными флюктуациями. Препарат начинал действовать через 14—28 мин и сохранял свое действие в течение 50—156 мин. Нежелательных эффектов не отмечалось. A. Hughes и соавт. [35] также сообщали о сходных результатах у 11 пациентов с использованием 200 мг апоморфина. Средняя продолжительность действия составляла 195 мин; побочные эффекты включали в себя тошноту, седативное действие и обморочные состояния.

По мнению A. Antonini и E. Tolosa [8], длительное подкожное введение апоморфина может быть рекомендовано пациентам с идиопатической БП, отвечающим на терапию леводопой и страдающим от моторных флюктуаций и/или дискинезий, не контролируемых приемом пероральных препаратов. Пациенты с когнитивными нарушениями, больные пожилого возраста, страдающие от ортостатической гипотензии, тяжелых системных заболеваний (например, печеночной, почечной или сердечной недостаточности), с психотическими эпизодами в анамнезе на фоне дофаминергической терапии не должны рассматриваться как кандидаты на лечение апоморфином. Таким образом, круг больных, у которых возможно применение данного препарата, значительно сужается. В идеале это должен быть хорошо мотивированный на лечение пациент с возможностью обеспечения соответствующего адекватного ухода.

С точки зрения фармакоэкономики, необходимо отметить, что до настоящего времени не опубликовано исследований апоморфина, посвященных анализу «затраты—эффективность» [15]. Однако, учитывая выигрышность данного препарата в терапии проявлений поздних стадий БП при неэффективности традиционных схем лечения и относительно узкие показания к назначению апоморфина (в том числе в виде помпы для подкожного введения), представляется перспективным его применение в России.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М.* Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М: МЕДпресс-информ 1999.
2. *Гусев Е.И., Гехт А.Б., Павлов Н.А., Попов Г.Р.* Болезнь Паркинсона: фармакоэкономические аспекты. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей. Под ред. С.Н. Иллариошкина, Н.Н. Яхно. М 2008; 173—177.
3. *Левин О.С., Федорова Н.В.* Болезнь Паркинсона. М 2006.
4. *Левин О.С., Шиндряева Н.Н., Иванов А.К.* Особенности лечения поздней стадии болезни Паркинсона. Журн неврол и психиат 2009; 8: 85—90.
5. *Левин О.С.* Клиническая эпидемиология болезни Паркинсона. В сб.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей. По материалам II Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений. М 2011; 5—9.
6. *Чикина Е.С.* Клинические, фармакоэкономические аспекты болезни Паркинсона и оценка качества жизни больных при применении агонистов дофаминовых рецепторов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2004.
7. *Шток В.Н., Федорова Н.В.* Лечение паркинсонизма. М 1997.
8. *Antonini A., Tolosa E.* Apomorphine and levodopa infusion therapies for advanced Parkinson's disease: selection criteria and patient management. Expert Rev Neurother 2009; 9: 859—867.
9. *Antonini A., Odin P.* Pros and cons of apomorphine and L-dopa continuous infusion in advanced Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2009; 15: Suppl 4: 97—100.
10. *Bach J.P., Ziegler U., Deuschl G. et al.* Projected numbers of people with movement disorders in the years 2030 and 2050. Mov Disord 2011; 26: 2286—2290.
11. *Beach T.G., Adler C.H., Sue L.I. et al.* Multi-organ distribution of phosphorylated α-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. Acta Neuropathol 2010; 119: 703—713.
12. *Bowron A.* Practical considerations in the use of apomorphine: an evidence based review of its use in Parkinson's disease. Drugs Aging 2004; 62: Suppl 4: 32—36.
13. *Braak H., Del Tredici K., Rub U. et al.* Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging 2003; 24: 197—211.
14. *Chaudhuri K.R., Healy D.G., Schapira A.H.* Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. Lancet Neurol 2006; 5: 235—245.
15. *Clarke C.E., Worth P., Grosset D., Stewart D.* Systematic review of apomorphine infusion, levodopa infusion and deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2009; 15: 728—741.
16. *Cotzias G.C., Papavasiliou P.S., Fehling C. et al.* Similarities between neurologic effects of L-Dopa and of apomorphine. N Engl J Med 1970; 282: 31—33.
17. *Cotzias G.C., Papavasiliou P.S., Tolosa E.S. et al.* Treatment of Parkinson's disease with apomorphines: possible role of growth hormones. N Engl J Med 1976; 295: 567—572.
18. *De Gaspari D., Siri C., Landi A. et al.* Clinical and neurophysiological follow up at 12 months on patients with complicated Parkinson's disease treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77: 450—453.
19. *de Lau L.M.L., Breteler M.M.B.* Epidemiology of Parkinson's disease. Lancet Neurol 2006; 5: 525—535.
20. *Dodel R.C., Singer M., Kohne-Volland R. et al.* The economic impact of Parkinson's disease: an estimation based on a 3-month prospective analysis. Pharmacoeconomics 1998; 14: 299—312.
21. *Dorsey E.R., Constantinescu R., Thompson J.P. et al.* Projected number of people with Parkinson's disease in the most populous nations, 2005 through 2030. Neurology 2007; 68: 384—386.
22. *Dowding C.H., Shenton C.L., Salek S.S.* A review of the health-related quality of life and economic impact of Parkinson's disease. Drugs Aging 2006; 23: 693—721.
23. *Eggert K.M., Reese J.P., Oertel W.H., Dodel R.* Cost effectiveness of pharmacotherapies in early Parkinson's disease. CNS Drugs 2008; 22: 841—860.
24. *Ehringer H., Hornykiewcz O.* Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in disease of the extrapyramidal system. Klin Wochenschr 1960; 38: 1236—1239.
25. *Esteban Munoz J., Martin M.J., Marin C., Tolosa E.* Long term treatment with intermittent intranasal or subcutaneous apomorphine in patients with levodopa-related motor fluctuations. Clin Neuropharmacol 1997; 20: 245—252.

26. *Fox S.H., Lang A.E.* Treatment of motor complications in advanced Parkinson's disease. In: M. Hallet, W. Poewe (eds.). Therapeutics of Parkinson's disease. Oxford: Willey 2008; 71—90.
27. *Garcia Ruiz P.J., Sesar Ignacio A., Ares Pensado B. et al.* Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: a multicenter study. Mov Disord 2008; 23: 1130—1136.
28. *Goetz C.G., Schwid S.R., Eberly S.W. et al.* Safety of rasagiline in elderly patients with Parkinson's disease. Neurology 2006; 66: 1427—1429.
29. *Groenendaal H., Tarrants M.L., Armand C.* Treatment of advanced Parkinson's disease in the United States: a cost-utility model. Clin Drug Investig 2010; 30: 789—798.
30. *Haaxma C.A., Bloem B.R., Borm G.F. et al.* Gender differences in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78: 819—824.
31. *Hoehn M.M., Yahr M.D.* Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology 1967; 17: 427—442.
32. *Hoerger T.J., Bala M.V., Rowland C. et al.* Cost effectiveness of pramipexole in Parkinson's disease in the US. PharmacoEconomics 1998; 14: 541—557.
33. *Horstinik M., Tolosa E., Bonucelli U. et al.* Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of joint task force of EFNS and MDS-ES. Part II: late (complicated) Parkinson disease. Eur J Neurol 2006.
34. *Hudry J., Rinne J.O., Keranen T. et al.* Cost-utility model of rasagiline in the treatment of advanced Parkinson's disease in Finland. Ann Pharmacother 2006; 40: 651—657.
35. *Hughes A.J., Bishop S., Lees A.J. et al.* Rectal apomorphine in Parkinson's disease. Lancet 1991; 337: 118.
36. *Katzenschlager R., Hughes A., Evans A. et al.* Continuous subcutaneous apomorphine therapy improves dyskinesias in Parkinson's disease: a prospective study using single-dose challenges. Mov Disord 2005; 20: 151—157.
37. *Kristiansen I.S., Bingefors K., Nyholm D., Isacson D.* Short-term cost and health consequences of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease in Sweden: an exploratory study. Appl Health Econ Health Policy 2009; 7: 167—180.
38. *Kumar R., Lozano A.M., Montgomery E., Lang A.E.* Pallidotomy and deep brain stimulation of the pallidum and subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. Mov Disord 1998; 13: Suppl 1: 73—82.
39. *Kuno S., Ohta M., Otha K., Mizuta I.* Expression of neurotrophic factors in cultured mouse astroglial cells by apomorphine. Mov Dis 2000; 15: Suppl 3: 23.
40. *Lang A.E., Lozano A.M., Montgomery E. et al.* Posteroventral medial pallidotomy in advanced Parkinson's disease. NEJM 1997; 337: 1036—1042.
41. *Le Pen C., Wait S., Moutard-Martin F. et al.* Cost of illness and disease severity in a cohort of French patients with Parkinson's disease. Pharmacoeconomics 1999; 16: 59—69.
42. *Lowin J., Bergman A., Chaudhuri K.R. et al.* A cost-effectiveness analysis of levodopa/carbidopa intestinal gel compared to standard care in late stage Parkinson's diseases in the UK. J Med Econ 2011; 14: 584—593.
43. *Montastruc J.L., Rascol O., Senard J.M. et al.* Sublingual apomorphine in Parkinson's disease: a clinical and pharmacokinetic study. Clin Neuropharmacol 1991; 14: 432—437.
44. *Manson A.J., Hanagasi H., Turner K. et al.* Intravenous apomorphine therapy in Parkinson's disease: clinical and pharmacokinetic observation. Brain 2001; 124: 331—340.
45. *Martinez-Martin P.* Chronic subcutaneous infusion therapy with apomorphine in advanced Parkinson's disease compared to conventional therapy: a real life study of non motor effect. J Park Dis 2011; 1: 197—203.
46. *Mattheissen A., Wright C.R.* Research into the chemical constitution of the opium bases. Part I: on the action of hydrochloric acid on morphia. Proc R Soc Lond B Biol Sci 1869; 17: 455—460.
47. *Menon R., Stacy M.* Apomorphine in the treatment of Parkinson's disease. Expert Opin Pharmacother 2007; 8: 1941—1950.
48. *Ondo W., Hunter C., Almaguer M., Jankovic J.* A novel sublingual apomorphine treatment for patients with fluctuating Parkinson's disease. Mov Disord 1999; 14: 664—668.
49. *Olanow C.W.* The scientific basis for the current treatment of Parkinson's disease. Annu Rev Med 2004; 55: 41—60.
50. Parkinson's disease: role of continuous dopaminergic stimulation. Ed. by Sten-Magnus Aquilonius and M. Maral Mouradian. ESP Bioscience Ltd, Crowthorne, UK 2012.
51. *Pahwa R., Factor S.A., Lyons K.E. et al.* Practice Parameter: Treatment of Parkinson's disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2006; 66: 983—995.
52. *Quinn N.P.* Classification of fluctuations in patients with Parkinson's disease. Neurology 1998; 51: 25—29.
53. *Rascol O., Goetz C., Koller W. et al.* Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based assessment. Lancet 2002; 359: 1589—1598.
54. *Reese J.P. et al.* Pharmacoeconomic considerations of treating patients with advanced Parkinson's disease. Expert Opin Pharmacother 2012; 13: 939—958.
55. *Schapira A.* Present and future drug treatment for Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76: 1472—1478.
56. *Schrag A., Jahanshahi M., Quinn N.* What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? JNNP 2000; 69: 308—312.
57. *Schrag A., Quinn N.* Dyskinesia and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. Brain 2000; 123: 2297—2305.
58. *Schwab R.S., Amador L.V., Lettvin J.Y.* Apomorphine in Parkinson's disease. Trans Am Neurol Assoc 1951; 56: 251—253.
59. *Shimbo T., Hira K., Takemura M., Fukui T.* Cost-effectiveness analysis of dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease in Japan. Pharmaco Economics 2001; 19: 875—886.
60. *Spottke A.E., Reuter M., Machat O. et al.* Cost of illness and its predictors for Parkinson's disease in Germany. Pharmaco Economics 2005; 23: 817—836.
61. *Stibe C.M., Kempster P.A., Lees A.J., Stern G.M.* Subcutaneous apomorphine in Parkinsonian on-off oscillations. Lancet 1988; 1: 403—406.
62. *Stocchi F., Tagliati M., Olanow C.W.* Treatment of levodopa-induced motor complications. Mov Disord 2008; 23: Suppl 3: 599—612.
63. *Valldeoriola F., Morsi O., Tolosa E. et al.* Prospective comparative study on cost-effectiveness of subthalamic stimulation and best medical treatment in advanced Parkinson's disease. Mov Disord 2007; 22: 2183—2191.
64. *Valldeoriola F.* Cost and efficacy of therapies for advanced Parkinson's disease. In: Finkelstein DI, editor. Towards New Therapies for Parkinson's Disease. InTech 2011.
65. *Van Laar T., Jansen E.N., Neef C. et al.* Pharmacokinetics and clinical efficacy of rectal apomorphine in patients with Parkinson's disease: a study of five different suppositories. Mov Disord 1995; 10: 433—439.
66. *von Campenhausen S., Winter Y. Rodrigues e Silva A. et al.* Costs of illness and care in Parkinson's disease: an evaluation in six countries. Eur Neuropsychopharmacol 2011; 21: 180—191.
67. *Vossius C., Gjerstad M., Baas H., Larsen J.P.* Drug costs for patients with Parkinson's disease in two different European countries. Acta Neurol Scand 2006; 113: 228—232.
68. *Wirdefeldt K., Adami H.O., Cole P. et al.* Epidemiology and etiology of Parkinson's disease. Eur J Epidemiol 2011; 26: 1—58.
69. *Youdim M.B.H., Riederer P.F.* Monoamine oxidase A and B inhibitors in Parkinson's disease. In: W.C.Koller, E.Melamed (eds.). Parkinson's disease and related disorders. Edinburg: Elsevier 2007; 84: 93—120.