Когнитивный дефицит при болезни Паркинсона: самостоятельная нозология или следствие дегенеративного процесса?

Клиническая картина болезни Паркинсона (БП) отличается значительным полиморфизмом. Кроме хорошо известных двигательных симптомов (брадикинезия, ригидность, тремор), ее дополняют постуральные, когнитивные, психоэмоциональные, вегетативные и другие расстройства. Одним из наиболее дезадаптирующих проявлений заболевания является нарушение высших мозговых функций, таких как память и внимание. Наличие когнитивных нарушений приводит к существенному усугублению социальной дезадаптации, снижает качество жизни больных и эффективность терапии. Роль дофаминергических и недофаминергических нейрональных систем в развитии когнитивных нарушений при БП является перспективным предметом изучения в аспекте разработки эффективных методов лечения и профилактики.

У большинства пациентов с БП уже на начальных стадиях заболевания развиваются когнитивные нарушения. По данным литературы, когнитивные нарушения при БП носят прогрессирующий характер и в 80% случаев при длительных сроках (8 лет) наблюдения трансформируются в деменцию.

Если рассматривать когнитивные нарушения как следствие БП, то можно проследить их связь с длительностью заболевания, тяжестью двигательного дефекта, а также зависимостью выраженности когнитивных расстройств от приема противопаркинсонических препаратов. Однако когнитивный дефицит может быть следствием многих состояний (сосудистой патологии мозга, дисметаболических расстройств, эмоциональных нарушений, других дегенеративных заболеваний и нейротрансмиттерных нарушений) и не всегда связан напрямую с БП. В пожилом и старческом возрасте независимо от наличия или отсутствия нейродегенеративной патологии неизбежно появление естественных морфологических изменений в ЦНС, связанных с процессами старения (уменьшение массы мозга и числа синапсов, атрофия белого вещества, нейротрансмиттерная недостаточность), что приводит к оживлению рефлексов орального автоматизма, гипомимии, гипокинезии, повышению мышечного тонуса по пластическому типу, снижению когнитивных способностей. Об этом, а также о схожести когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона не следует забывать на этапе дифференциальной диагностики.

Как известно, в основе развития БП лежит дегенерация нейронов черной субстанции, синтезирующих дофамин. В результате дефицита дофамина нарушаются восходящие дофаминергические влияния на базальные ганглии, лобные доли, лимбические и стволовые структуры головного мозга. Указанные изменения являются основой для развития как двигательных, так и психических (в т.ч. когнитивных) нарушений.

Существует несколько путей коррекции когнитивных нарушений, развившихся на фоне БП. В числе приоритетных – оптимизация противопаркинсонической терапии со снижением доз или отменой препаратов, способных ухудшать когнитивные функции (например, холинолитиков). Дискутабельна целесообразность назначения центральных холиномиметиков, глутаматергических средств (мемантин) и серотонинергических антидепрессантов (флуоксетин, сертралин). Вместе с тем существуют данные о том, что в патогенезе когнитивных расстройств при БП, особенно на ранних стадиях заболевания, важную роль играет нарушение обмена дофамина. Многие авторы указывают на положительный эффект от присоединения к схемам терапии агонистов дофаминовых рецепторов (АДР), отмечая, что их прием сопровождается уменьшением выраженности когнитивных и эмоционально-аффективных расстройств. Причем наиболее выражен данный эффект у препаратов, сочетающих дофаминергическое и норадренергическое действие. В настоящее время единственным представителем класса АДР двойного действия является Пронoран (пирибедил) – агонист D_2- и D_3-дофаминовых рецепторов и антагонист пресинаптических α_2-адренорецепторов в ЦНС. Блокада α_2-адренорецепторов усиливает ноотропные свойства препарата посредством увеличения высвобождения норадреналина в области голубого пятна, коре и лимбической системе головного мозга.

В лечении БП Пронoран, будучи эффективным в отношении основных моторных симптомов, подтвердил свое положительное влияние на когнитивный дефицит. В России под руководством академика Н.Н. Яхно проводилось открытое рандомизированное исследование с участием 105 пациентов на ранних стадиях БП (1,0-2,5 по Hoehn&Yahr), которые в течение 6 мес получали терапию Пронoраном в режиме монотерапии (n=65) или в комбинации с нелеводопасодержащими препаратами (холинолитиками или амантадинами) (n=40). При этом в двух группах получены сопоставимые результаты лечения с уменьшением выраженности типичных двигательных проявлений БП, а также улучшением результатов нейропсихологического обследования с оценкой когнитивных функций.

Применение Пронoрана не ограничивается схемами противопаркинсонической терапии. Эффективность и безопасность Пронoрана в терапии когнитивных нарушений возрастного и/или сосудистого характера, недостигающих степени деменции, изучалась в серии европейских плацебо-контролируемых исследований с участием более 7 тыс. пациентов. На фоне применения Пронoрана отмечалось улучшение памяти, концентрации внимания, умственной работоспособности и интеллектуальных способностей. Нормализация когнитивных функций сопровождалась улучшением самочувствия пациентов и повышением активности в повседневной жизни. При этом, по некоторым данным, эффективность Пронoрана превосходит эффективность монотерапии сосудистыми препаратами. Так, в двойном слепом сравнительном исследовании (W.E. Scholing, 1982) Пронoран в дозе 50 мг в сутки оказывал достоверно более выраженное влияние на внимание, скорость реакции, память, речевую активность, чем сосудистый препарат.

В 2005-2007 гг. в России в рамках Всероссийского эпидемиологического исследования ПРОМЕТЕЙ (координатор – академик РАМН Н.Н. Яхно) терапия Пронoраном проводилась 574 пациентам в возрасте от 60 до 89 лет с легкими или умеренными когнитивными нарушениями возрастного и/или сосудистого характера. Пациенты получали Пронoран по 1 таблетке (50 мг) 1 раз в сутки в течение трех месяцев. Монотерапия Пронoраном проводилась 385 пациентам, а 189 больных получали его в сочетании с другими сосудистыми и метаболическими препаратами. Эффективность терапии оценивалась на 6-й и 12-й неделе лечения с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС или MMSE), теста рисования часов, а также по общему клиническому впечатлению врача и собственному мнению пациента. Результат шкалы КШОПС на 6-й неделе лечения был достоверно выше, чем до начала терапии, а на 12-й – достоверно выше, чем до начала терапии и чем на 6-й неделе лечения (рис.). Указанная статистически значимая динамика отмечалась как во всей выборке пациентов, так и отдельно в группах монотерапии Пронoраном и комбинированной терапии. При этом достоверных отличий между пациентами, получавшими монотерапию Пронoраном и комбинированную терапию (Пронoран + сосудистые и/или метаболические препараты), получено не было, что подтверждает высокую эффективность Пронoрана в монотерапии. В исследовании ПРОМЕТЕЙ также было показано, что терапия Пронoраном оказывает положительное влияние в отношении основных субъективных неврологических симптомов дисциркуляторной энцефалопатии. Так, у большинства пациентов на фоне лечения был отмечен регресс выраженности таких симптомов, как головная боль, несистемное головокружение, шум в голове, нарушение сна, утомляемость и пониженное настроение.

Таким образом, при выборе терапии когнитивных нарушений, возникающих на фоне БП, следует учитывать, что причины и субстрат их развития могут быть разными, в том числе не связанными напрямую с нейродегенеративным процессом.

В лечении легких и умеренных когнитивных расстройств, в том числе у достаточно сложной категории пациентов с БП, патогенетически и клинически оправдано применение Пронoрана. Устраняя дефицит дофамина, лежащий в основе формирования как моторных, так и когнитивных нарушений при БП, Пронoран эффективно влияет на тремор, ригидность, брадикинезию, улучшая при этом когнитивные функции.

Назначение Пронoрана по 1 таблетке 1 раз в сутки патогенетически обосновано и у пациентов с легкими и умеренными возрастными когнитивными нарушениями, у которых нарушения памяти и внимания обусловлены снижением дофаминергической и норадренергической медиации.

Список литературы находится в редакции.

Подготовил ***Дмитрий Молчанов***

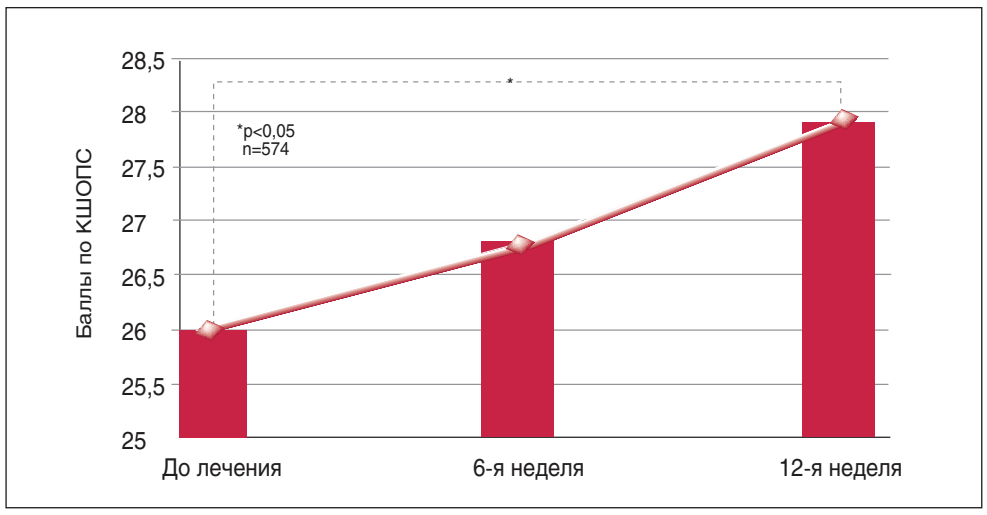

Рис. Динамика показателя шкалы КШОПС на фоне терапии Пронoраном (p<0,05)