

Визуалізація дофамінового транспортера в головному мозку з метою оцінки впливу праміпексола і леводопи на прогресування болезни Паркінсона

Болезнь Паркинсона (БП) – медленно, но неуклонно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, клинически характеризующееся брадикинезией, тремором, ригидностью и нарушениями походки. Клиническое ухудшение отражает прогрессирующую дегенерацию nigrostriарных дофаминергических нейронов. Заместительная дофаминергическая терапия предшественником дофамина леводопой или агонистами, стимулирующими дофаминовые рецепторы, позволяет эффективно облегчать многие признаки и симптомы ранней БП. Тем не менее прогрессирующая дегенерация нейронов рано или поздно приводит к тяжелым двигательным, психическим и функциональным нарушениям.

Все большее количество лабораторных и экспериментальных исследований свидетельствует о том, что, помимо симптоматических эффектов, леводопа и агонисты дофамина могут ускорять или замедлять дофаминергическую дегенерацию при БП. Недавно полученные данные относительно эффектов леводопы противоречат результатам исследований *in vitro*, так как указывают на наличие как благоприятных, так и потенциально токсических влияний этого препарата на дофаминергические нейроны. Исследования продемонстрировали, что агонисты дофаминовых рецепторов защищают культивируемые дофаминергические нейроны от потенциальной токсичности леводопы и могут проявлять прямой антиоксидантный и рецепторопосредованный антиапоптотический эффекты. Предполагаемые нейротоксические либо нейропротекторные действия леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов и послужили основанием для проведения исследования по оценке прогрессирования дегенерации дофаминергических нейронов у пациентов с БП, получающих эти препараты.

За последнее десятилетие были разработаны новые методики, позволяющие визуализировать nigrostriарную дофаминергическую систему *in vivo*, которые можно использовать для динамической оценки прогрессирующей гибели дофаминергических нейронов при БП. В многочисленных работах было показано, что на момент манифестации симптомов БП уже потеряно примерно 40–60% дофаминергических маркеров в полосатом теле. В продольных исследованиях прогрессирования БП, в которых использовались позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с визуализирующими лигандами – мишенями метаболизма дофамина (фтородопа, меченая фтором-18, – ¹⁸F-ДОФА) и дофаминергического транспортера (2β-карбоксиметокси-3β[4-йодфенил]тропан, меченый йодом-123, – ¹²³Iβ-CIT; 2β-карбоксиметокси-3βтропан, меченый фтором-18, – ¹⁸F-CFT), продемонстрировано, что ежегодная скорость снижения стриарного захвата ¹⁸F-ДОФА, ¹⁸F-CFT и ¹²³Iβ-CIT составляет около 6–13% у пациентов БП по сравнению с 0–2,5% у здоровых людей. Результаты визуализирующих исследований согласуются с патологическими данными, согласно которым

скорость дегенерации черного тела у больных БП в 8–10 раз выше, чем у здоровых пациентов того же возраста.

Мы использовали метод визуализации *in vivo* дофаминергического транспортера с помощью ¹²³Iβ-CIT и ОФЭКТ с целью изучения прогрессирования дофаминергической дегенерации в подгруппе пациентов с ранней БП, принимавших участие в клиническом исследовании, в котором сравнивались две стратегии стартовой терапии: назначение праміпексола или леводопы. Данное клиническое исследование (названное CALM-PD) было многоцентровым двойным слепым рандомизированным клиническим испытанием в параллельных группах, в котором праміпексол и леводопа в качестве стартовых препаратов сравнивались в отношении развития дофаминергических двигательных осложнений и изменений, ассоциированных с функциональным статусом и качеством жизни. После двух лет проспективного наблюдения стартовая терапия праміпексомом отсрочивала развитие дофаминергических двигательных осложнений по сравнению с лечением леводопой, однако стартовая терапия леводопой эффективнее облегчала признаки и симптомы БП. В настоящей статье представлены результаты 4-летнего наблюдения подгруппы пациентов, которым в рамках исследования CALM-PD проводилась нейровизуализация с помощью ОФЭКТ с ¹²³Iβ-CIT с целью сравнения скорости утраты дофаминергического транспортера – маркера гибели терминалей дофаминовых нервов – при стартовой терапии праміпексомом или леводопой.

Материалы и методы

Методы и результаты исследования CALM-PD после двух лет наблюдения детально описаны ранее. С информированного согласия пациентов исследование продлили до четырех лет с сохранением параллельных групп и двойного слепого рандомизированного дизайна. Ниже описаны методы визуализационного подисследования, названного CALM-PD-CIT.

В CALM-PD-CIT включили 82 пациента из 301 участника исследования CALM-PD. Набор пациентов в визуализационное исследование проводили из 17 клинических центров (14 в США и 3 в Канаде); для проведения нейровизуализации пациенты должны были 4 раза посетить диагностический

центр в г. Нью-Гейвене (США). Исследование было одобрено наблюдательной комиссией и комитетом по радиационной безопасности данного учреждения.

Дизайн исследования

CALM-PD. Пациентов, соответствующих критериям включения, рандомизировали в две равноценные группы терапии (группу праміпексола и группу карбидопы/леводопы) с использованием сгенерированного компьютером плана рандомизации. Перед рандомизацией участникам выполняли исходную нейровизуализацию.

Пациенты принимали исследуемый препарат 3 раза в сутки примерно каждые 6±2 ч на протяжении всего периода наблюдения. Исследование начиналось с 10-недельного периода эскалации дозы до достижения заранее определенных целевых уровней доз: 1,5 мг праміпексола или 75/300 мг карбидопы/леводопы (1-й уровень дозирования); 3,0 мг праміпексола или 112,5/450 мг карбидопы/леводопы (2-й уровень); 4,5 мг праміпексола или 150/600 мг карбидопы/леводопы (3-й уровень). Затем доза исследуемого препарата поддерживалась на протяжении 24 мес после включения; коррекция дозы могла осуществляться в период между 22-м и 36-м месяцами наблюдения. Пациентам с острым ухудшением состояния, которое могло привести к госпитализации либо представляло угрозу самостоятельной повседневной активности или трудоспособности пациента, при необходимости в открытом режиме назначали карбидопу/леводопу.

CALM-PD-CIT – суб-исследование с применением ОФЭКТ с ¹²³Iβ-CIT. Все пациенты, включенные в CALM-PD-CIT, подвергались нейровизуализирующему обследованию исходно и через 22, 34 и 46 мес после включения. У 13 пациентов дополнительно была проведена визуализация через 10 нед после включения для оценки краткосрочных эффектов исследуемых препаратов на нейровизуализационную картину.

Конечные точки

Заранее определенной первичной конечной точкой было процентное изменение (от исходного до 46 мес наблюдения) коэффициента специфического неперемещаемого стриарного захвата ¹²³Iβ-CIT – тканевого равновесного объема распределения в области хвостатого ядра и скорлупы,

который линейно связан с плотностью связывающих сайтов дофаминергического транспортера в головном мозге. Специфический захват определялся путем вычитания затылочных плотностей из суммарных плотностей в хвостатом ядре и/или скорлупе с последующим делением результата на фоновую плотность затылочного региона. Стриарный захват представлял собой среднее от захвата в хвостатом ядре и скорлупе.

Вторичными конечными точками были процентное изменение от исходного до 46 мес наблюдения коэффициента захвата ¹²³Iβ-CIT в хвостатом ядре и скорлупе и процентное изменение от исходного до 22 и 34 мес коэффициентов захвата ¹²³Iβ-CIT (стриарного, каудального и в скорлупе), а также эти показатели, выраженные как абсолютное изменение. Кроме того, определяли оценку по шкале UPDRS (общую и двигательную) в динамике – после 22, 34 и 46 мес терапии по сравнению с исходной.

Результаты

Характеристики 82 участников, включенных в подисследование визуализации, не отличались от таковых 301 пациента, включенного в исследование CALM-PD. По полу и возрасту пациенты двух групп терапии не различались. Состояние больных, изначально получавших леводопу, было нарушенным несколько меньше (по данным UPDRS). В обеих группах наблюдалось одинаковое снижение стриарного захвата ¹²³Iβ-CIT, что соответствовало ранней стадии БП.

На протяжении 46 мес наблюдения из исследования выбыли 9 пациентов (21,4%), изначально получавших праміпексол, и 8 больных (20%), у которых лечение начинали с леводопы; исходный стриарный захват ¹²³Iβ-CIT у этих участников составил 2,8±0,9 в группе праміпексола и 3,1±1,1 в группе леводопы. У пациентов, полностью завершивших наблюдение (46 мес), стриарный захват ¹²³Iβ-CIT исходно находился на уровне 3,0±0,7 в группе праміпексола (n=33) и 2,9±0,5 в группе леводопы (n=32). Один пациент из группы праміпексола выбыл из исследования вследствие ухудшения течения БП с развитием галлюцинаций; у 1 пациента из группы праміпексола и у 3 больных из группы леводопы причиной преждевременного завершения наблюдения было ухудшение соматической патологии, не связанной с БП. Было зафиксировано 4 смертельных исхода в группе праміпексола и 2 – в группе леводопы, которые были расценены как не связанные с исследуемым препаратом.

Изменения захвата ¹²³Iβ-CIT в динамике

Визуализирующие исследования в динамике показали снижение стриарного захвата ¹²³Iβ-CIT во всей наблюдаемой популяции на 0,28±0,31 через 22 мес, 0,42±0,36 через 34 мес и 0,58±0,40 через 46 мес. Соответствующее процентное снижение составило 10,3; 15,3 и 20,7%, то есть стриарный захват ¹²³Iβ-CIT на протяжении 46 мес наблюдения снижался примерно на 5,2% в год. Снижение захвата ¹²³Iβ-CIT по сравнению с исходным было сильнее выражено в скорлупе (на 22,2%) по сравнению с хвостатым ядром (19,6%). Исходное снижение было больше на стороне, контралатеральной первым симптомам, однако прогрессирующее снижение захвата ¹²³Iβ-CIT в каждой части полосатого тела не различалось.

Анализ групп терапии продемонстрировал, что скорость снижения стриарного

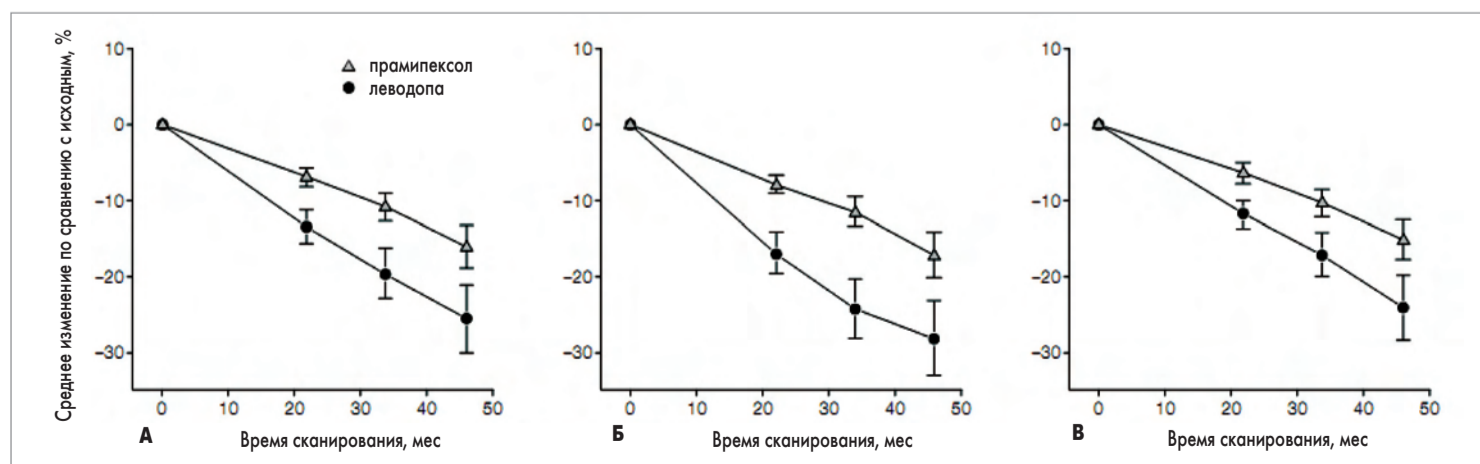


Рис. Изменение захвата ¹²³Iβ-CIT по сравнению с исходным: А – полосатое тело; Б – скорлупа; В – хвостатое ядро

захвата $^{123}\text{I}\beta\text{-SIT}$ по сравнению с исходным показателем была значительно ниже у пациентов, изначально получавших прамипексол, по сравнению с больными, которым в качестве первого препарата назначили леводопу (рис., А). Среднее снижение стриарного захвата $^{123}\text{I}\beta\text{-SIT}$ в группе прамипексола vs группы леводопы составило $16,0 \pm 13,3$ vs $25,5 \pm 14,1\%$ после 46 мес соответственно ($p=0,01$). В более ранние сроки отмечалось достоверное преимущество прамипексола: $7,1 \pm 9,0$ vs $13,5 \pm 9,6\%$ через 22 мес ($p=0,004$) и $10,9 \pm 11,8$ vs $19,6 \pm 12,4\%$ через 34 мес ($p=0,009$). Прамипексол также замедлял снижение захвата $^{123}\text{I}\beta\text{-SIT}$ в скорлупе и хвостом ядра (рис., Б, В). Статистический анализ, учитывающий данные пациентов, досрочно выбывших из исследования, показал такие же результаты (прамипексол vs леводопы через 46 мес): стриарный захват $^{123}\text{I}\beta\text{-SIT}$ – $16,6 \pm 12,7$ vs $24,9 \pm 14,0\%$ ($p=0,005$); каудальный – $15,6 \pm 11,6$ vs $23,7\%$ ($p=0,003$); в скорлупе – $18,6 \pm 18,8$ vs $27,2 \pm 19,3\%$ ($p=0,05$).

На протяжении первых 22 мес терапии 19 из 39 пациентов в группе прамипексола и 22 из 39 больных в группе леводопы получали исследуемый препарат в монотерапии без необходимости дополнительного назначения леводопы. У этих участников снижение стриарного захвата $^{123}\text{I}\beta\text{-SIT}$ по сравнению с исходным через 22 мес составило $6,9 \pm 9,0\%$ в группе прамипексола и $12,0 \pm 11,1\%$ в группе леводопы ($p=0,08$), что соответствовало относительному замедлению снижения на 43% в группе прамипексола. Среди участников исследования, которым потребовалось дополнительное назначение леводопы через 22 мес, снижение стриарного захвата $^{123}\text{I}\beta\text{-SIT}$ по сравнению с исходным составило $7,3 \pm 9,2\%$ в группе прамипексола vs $15,5 \pm 7,0\%$ в группе леводопы через 22 мес ($p=0,009$) и $17,2 \pm 15,5\%$ в группе прамипексола vs $28,9 \pm 16,4\%$ в группе леводопы через 46 мес ($p=0,03$).

Краткосрочный эффект прамипексола ($n=7$) и леводопы ($n=6$) оценивался в подгруппе участников исследования, у которых была проведена визуализация через 10 нед после начала лечения. Определение стриарного захвата $^{123}\text{I}\beta\text{-SIT}$ через 10 нед по сравнению с исходным показало снижение на $5,4 \pm 12,2\%$ в группе прамипексола и на $4,6 \pm 4,4\%$ в группе леводопы.

Корреляция захвата $^{123}\text{I}\beta\text{-SIT}$ и оценки UPDRS

Средние общие и двигательные оценки по шкале UPDRS, полученные в состоянии «определенного выключения», снизились через 22 месяца в сравнении с исходными и группой прамипексола. Через 34 или 46 месяцев не было значимой разницы в сравнении с исходными или группой прамипексола. Отмечена корреляция процентного снижения стриарного захвата $^{123}\text{I}\beta\text{-SIT}$ и изменения общей оценки UPDRS по сравнению с соответствующими исходными показателями у всех пациентов ($r=-0,01$, $p=0,94$ через 22 мес, $r=-0,30$, $p=0,01$ через 34 мес; $r=-0,40$, $p=0,001$ через 46 мес). Снижение захвата $^{123}\text{I}\beta\text{-SIT}$ в скорлупе и хвостом ядра также демонстрировало усиливающуюся по мере продолжения терапии корреляцию с изменением общей оценки UPDRS (скорлупа: $r=-0,03$, $p=0,78$ через 22 мес; $r=-0,39$, $p=0,001$ через 34 мес; $r=-0,39$, $p=0,001$ через 46 мес; хвостатое ядро: $r=-0,02$, $p=0,89$ через 22 мес; $r=-0,20$, $p=0,11$ через 34 мес; $r=-0,35$, $p=0,005$ через 46 мес).

Обсуждение

Визуализация транспорта дофамина *in vivo* с помощью ОФЭКТ с $^{123}\text{I}\beta\text{-SIT}$ показала замедленное снижение захвата $^{123}\text{I}\beta\text{-SIT}$ в полосатом теле у пациентов с БП, изначально получавших терапию прамипексолом, по сравнению с больными, которым назначили леводопу, на протяжении 46 мес наблюдения. Так как $^{123}\text{I}\beta\text{-SIT}$ является количественным биомаркером терминалей стриарных дофаминовых нейронов, этот

результат свидетельствует о том, что лечение прамипексолом, леводопой или обоими препаратами может модифицировать дегенерацию дофаминергических нейронов при БП.

Для улучшения качества терапии пациентов с БП необходим поиск болезньюмодифицирующих препаратов. Исследования, в которых оценивались нейропротекторные эффекты различных лекарственных средств, не имели четких конечных точек, определяющих нейропротекцию, к тому же нейропротекторное действие не всегда можно было отграничить от симптоматического. Этих недостатков лишены исследования с визуализацией *in vivo*, предоставляющие потенциально объективный метод оценки дегенерации нейронов в динамике, не зависящий от краткосрочного симптоматического эффекта препарата.

В нескольких проводившихся ранее исследованиях также использовали нейровизуализацию для изучения потенциальных эффектов агонистов дофамина. В одной из первых таких работ ропинирола гидрохлорид не влиял на потерю нейронов, по данным ПЭТ с ^{18}F -ДОФА, однако наблюдалась тенденция к замедлению снижения захвата меченого дофамина.

Анализ данных исследования CALM-PD, проведенный через 22 мес после начала терапии, также свидетельствовал о тенденции к замедлению снижения захвата $^{123}\text{I}\beta\text{-SIT}$ у пациентов, которым изначально был назначен прамипексол, по сравнению с больными, получавшими леводопу. 22-месячные результаты, представленные в настоящем исследовании, отличаются от таковых в вышеописанном испытании с применением ропинирола тем, что

данные анализировались с использованием улучшенной технологии реконструкционного анализа, специально разработанной с целью более точного определения захвата меченой молекулы в областях головного мозга с низкой плотностью дофаминергических нейронов. За последующие 2 года мы еще более усовершенствовали данную технологию, а также продлили двойное слепое наблюдение параллельных групп, при этом 79% включенных в исследование пациентов оставались под наблюдением в течение 46 мес. В результате было убедительно продемонстрировано значительное и устойчивое замедление снижения захвата $^{123}\text{I}\beta\text{-SIT}$ при стартовом лечении прамипексолом по сравнению с леводопой на протяжении 46 мес терапии.

Продолжение на стр. 32.

ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПОЧАТКОВИХ ТА РОЗГОРНУТИХ СТАДІЙ ХВОРОБИ ПАРКІНСОНА

Зберігаючи ритм ЖИТТЯ



- Вірогідно поліпшує симптоми моторних розладів при хворобі Паркінсона¹.
- Допомогає хворим підтримувати щоденну активність на всіх стадіях хвороби Паркінсона^{2,8}.
- Зменшує моторні ускладнення пов'язані з протипаркінсонічним лікуванням².
- Відстрочує і зменшує необхідність у використанні леводопи^{3,5}.
- Вірогідно зменшує тремор, резистентний до леводопи⁴.
- Забезпечує легкий та зручний підбір дози лікування⁵.
- Добре переноситься⁶.

1. The Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. Arch Neurol. 2004; 61:1044-1053.
2. Pinter MM, Pogarell O, Czernei W. Efficacy, safety, and tolerance of the non-ergoline dopamine agonist pramipexole in the treatment of advanced Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised, multicentre study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999; 66:436-441. 3. Barone P et al. Pramipexole without levodopa as early treatment for Parkinson's disease: long-term follow-up of 717 patients. Neurology (2001) 56 (Suppl. 3): A343. 4. O Pogarell, T Gasser, et al. Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: a randomised, double blind, placebo controlled multicenter study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;72:713-720.
5. Інструкція для медичного застосування препарату. 6. Kevin M Biglan & Robert G Holloway A review of pramipexole and its clinical utility in Parkinson's disease. Expert Opin. Pharmacother. (2002) 3(2):197-210. 7. Фармакологія. Дані за перше півріччя 2010 року. Ринок №4. 8. Shannon KM, Bennett JP et al. Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. The Pramipexole Study Group. Neurology 1997;49:724-728.



Представництво Берінгер Інгельхайм РЦВ ГмБХ енд Ко КГ:
01054, Київ, вул. Тургенівська, 26; тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05
Реєстраційні посвідчення: № UA/3432/01/01, № UA/3432/01/02
Виробник: Берінгер Інгельхайм Фарма ГмБХ, Німеччина

Мірапекс[®]
таблетки праміпексолу

Контролюючи рух і дещо більше

Візуалізація дофамінового транспортера в головному мозку з метою оцінки впливу праміпексола і леводопи на прогресування хвороби Паркінсона

Продолжение. Начало на стр. 30.

Данные, полученные в эксперименте на животных и в исследованиях с участием здоровых добровольцев и пациентов с БП, показали, что захват ^{123}I -СИТ является биомаркером плотности дофаминного транспортера в полосатом теле, а также целостности терминалей дофаминных нейронов. Прогрессирующая потеря nigrostriарных дофаминных нейронов – превалирующая патологическая характеристика БП. Таким образом, относительное замедление снижения ^{123}I -СИТ у пациентов, получавших праміпексол, по сравнению с больными, которые принимали леводопу, наиболее вероятно отражает замедление (под влиянием праміпексола) или ускорение (под влиянием леводопы) прогрессирующей утраты функции дофаминных нейронов. Несмотря на то что различие в группах праміпексола и леводопы могло быть следствием взаимодействий между праміпексомом и/или леводопой и дофаминным транспортером, это представляется маловероятным, так как подобные взаимодействия проявились бы вскоре после старта терапии. В настоящем исследовании ранняя нейровизуализация, выполненная через 10 нед от начала лечения, не выявила сколько-нибудь значимого влияния праміпексола или леводопы на захват ^{123}I -СИТ. Эти данные соответствуют результатам предыдущих исследований, в которых было показано отсутствие краткосрочных эффектов леводопы, селегилина и перголида на захват ^{123}I -СИТ.

Около 20% пациентов прекратили участие в исследовании CALM-PD-CIT до завершения запланированного 46-месячного наблюдения. Тем не менее исходная плотность дофаминного транспортера у больных, досрочно выбывших из исследования, и у пациентов, успешно его завершивших, не различалась. По частоте и причинам преждевременного выхода из исследования группы также были подобны. Эффекты терапии имели устойчивый во времени характер, включая первые 22 мес, после которых в исследовании оставались 95% пациентов. Статистический анализ, проведенный с учетом данных выбывших пациентов, показал такие же результаты, как и анализ, включавший только пациентов, которые завершили исследование. Таким образом, можно утверждать, что досрочный выход части пациентов из исследования не оказал существенного влияния на его общие результаты.

В настоящем исследовании сравнивали два активных препарата без группы плацебо, соответственно, различия между группами терапии в темпах снижения захвата ^{123}I -СИТ могут быть обусловлены протекторным действием праміпексола, токсичным влиянием леводопы либо представлять результат обоих эффектов. Тем не менее данные, полученные в доклинических исследованиях, косвенно указывают на то, что замедление снижения захвата ^{123}I -СИТ под действием праміпексола более вероятно, чем ускорение этого процесса под действием леводопы. Доклинические наблюдения также свидетельствуют о том, что леводопа может проявлять как протекторные, так и токсические свойства; в то же время появляется все больше данных в поддержку нейропротекторного действия агонистов дофамина, осуществляемого путем антиоксидантных и антиапоптотических механизмов.

В предыдущих исследованиях с использованием нейровизуализации ежегодное

снижение стриарного захвата ^{123}I -СИТ у нелеченых пациентов с БП составляло 6,8%; такой же показатель наблюдался у больных группы леводопы в настоящем исследовании. В группе пациентов, изначально получавших праміпексол и после 22 мес терапии нуждавшихся в добавлении леводопы, снижение стриарного захвата ^{123}I -СИТ замедлялось по сравнению с больными, изначально принимавшими леводопу, которым после 22 мес требовалась дополнительная доза препарата. Этот результат свидетельствует о том, что лечение праміпексомом может замедлять снижение захвата ^{123}I -СИТ, несмотря на одновременный прием леводопы. Тем не менее длительность приема и суммарная доза леводопы, а также влияние предшествующей терапии праміпексомом на потенциальное болезньюмодифицирующее действие леводопы в полной мере не были проанализированы. В настоящее время продолжаются исследования, в которых непосредственно оценивается воздействие терапии леводопой по сравнению с плацебо на скорость снижения стриарного захвата ^{123}I -СИТ; результаты этих работ помогут уточнить относительные эффекты праміпексола и леводопы на захват ^{123}I -СИТ.

С практической точки зрения важно установить, существует ли связь между влиянием праміпексола и леводопы на скорость снижения ^{123}I -СИТ и стойкими изменениями клинического состояния у пациентов с БП. Для оценки прогрессирования БП используются различные конечные точки, в том числе оценка по шкале UPDRS, получаемая в состоянии «определенного выключения» либо после периода «вымывания» длительно до 2 нед; время до появления необходимости в дофаминергической терапии; время до развития двигательных флуктуаций. Эти конечные точки отражают сложное клиническое развитие симптомов и функциональных нарушений при БП. Показатели, которые можно оценить в динамике с помощью визуализирующих методов, в частности ^{123}I -СИТ, являются ценным инструментом для изучения стриарных дофаминных нарушений, свойственных БП. В многочисленных перекрестных исследованиях с участием пациентов с БП снижение ^{123}I -СИТ коррелировало с увеличением тяжести заболевания, оцениваемой по UPDRS. В настоящем исследовании отрицательная динамика стриарного захвата ^{123}I -СИТ достоверно коррелировала с изменениями оценки по шкале UPDRS после 46 мес терапии по сравнению с исходными показателями.

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало, что с помощью ОФЭКТ с ^{123}I -СИТ можно выявлять связанные с лечением изменения скорости утраты дофаминных транспортеров в полосатом теле у пациентов с ранней БП. На протяжении 46-месячного периода наблюдения этот метод продемонстрировал замедление снижения стриарного захвата ^{123}I -СИТ у пациентов, изначально получавших праміпексол, по сравнению с больными, которым в качестве первого препарата назначили леводопу.

Список литературы находится в редакции. Статья напечатана в сокращении.

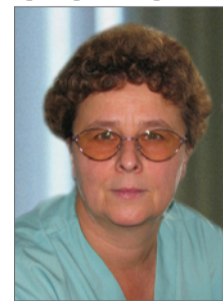
Parkinson Study Group. Dopamine transporter Brain Imaging to Assess the Effects of Pramipexole vs Levodopa on Parkinson Disease Progression. *Journal of American Medical Association* 2002; 13: 1653-1661

Перевод с англ. **Алексея Терещенко**

Нейроортопедична допомога з органічним ураженням

На базі Українського медичного центру реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи МОЗ України (директор центру В.Ю. Мартинюк) у комплексній системі реабілітаційних заходів застосовують такі консервативні методики корекції ортопедичних наслідків дитячого церебрального паралічу (ДЦП): ортезування, етапне гіпсування кінцівок, мануальна терапія, а також порівняно новий метод нейром'язових блокад препаратом ботулотоксину. За 15 років роботи центру ортопеди проконсультували 36 279 дітей, проортезували 2068 пацієнтів, провели 1776 етапних гіпсувань і 2097 мануальних корекцій. У 353 дітей проведено лікування з використанням препарату ботулотоксину. Крім того, з 2003 року пацієнти центру отримали можливість пройти курс занять за методикою динамічної пропріоцептивної корекції професора К.А. Семенової. Детальну інформацію про принципи і можливості перерахованих методик нам надали фахівці центру.

Про зміст і результати роботи ортопедичного кабінету розповіла невролог вищої категорії, нейроортопед центру Олена Григорівна Крамчанінова.



— Що входить до компетенції нейроортопед дитячого реабілітаційного центру?

— Під час первинного обстеження дітей моє завдання полягає у виявленні ортопедичних порушень, пов'язаних з патологією нервової системи. Неврологічна патологія, зокрема ДЦП, як правило, супроводжується зниженням або підвищенням тонуусу скелетних м'язів. Порушення симетрії у роботі м'язів, їх агоністичних й антагоністичних взаємодій стає причиною патологічних установок у суглобах кінцівок, порушень постави, затримки фізичного розвитку і незворотних структурних змін опорно-рухового апарату.

Після встановлення ортопедичного діагнозу вирішується питання про значення дитини консервативного або хірургічного лікування. У центрі регулярно консулює професор Олександр Андрійович Данилов – завідувач кафедри дитячої хірургії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. Як правило, оперативне лікування необхідне у разі незворотних змін суглобово-зв'язкового апарату – стійких контрактур, вивихів і деформацій суглобів, які розвиваються за відсутності своєчасної ортопедичної корекції і які на момент встановлення діагнозу не можна виправити консервативно.

Консервативне лікування проводять на базі нашого центру в рамках місячного курсу реабілітації, а в разі необхідності – між курсами. Застосовують такі методи ортопедичної корекції: ортезування, етапне гіпсування кінцівок, нейром'язові блокади препаратом ботулотоксину, мануальну терапію, методику динамічної пропріоцептивної корекції (ДПК) з використанням спеціальних рефлекторно-навантажувальних костюмів.

— Розкажіть докладніше про кожний із методів.

— Ортезування показане за наявності у дитини неправильних установок кінцівок, порушень положення тіла і постави, зумовлених патологічними змінами м'язового тонуусу, наприклад при в'ялості і спастичних парезах і паралічах. Метод спрямований на корекцію положення окремих рухових сегментів, відновлення і нормалізацію опорної і рухової функції кінцівок, максимальне наближення локомоторних актів до фізіологічних, стабілізацію хребта і виправлення порушень постави за допомогою спеціальних ортопедичних виробів – ортезів, тунорів, корсетів, бандажів, шин.

До цього методу також можна віднести застосування ортопедичного взуття. Окрім корекції існуючих функціональних порушень, у багатьох випадках ортезування дає змогу запобігти вторинним незворотним змінам у суглобах і відкласти термін хірургічного лікування або відмовитися від нього. Ортезування застосовують також у післяопераційному періоді для стабілізації оперованих рухових сегментів і попередження рецидивів деформацій.

Ортез являє собою знімну фіксуючу пов'язку, за допомогою якої суглобу надається фізіологічне або близьке до нього положення. Ортези мають свою специфіку залежно від рухових сегментів, на які вони мають впливати, їх виготовляють за індивідуальним замовленням. Ми співпрацюємо з трьома протезними майстернями у м. Києві, крім того, часто направляємо дітей на консультацію і підбір ортопедичних виробів до Українського науково-дослідного інституту протезування, протезобудування та відновлення працездатності (м. Харків).

Протиопоказання до ортезування такі: наявність стійких контрактур і деформацій суглобів, виражена розумова відсталість, часті епілептичні припадки, гіперкінези (насилницькі мимовільні рухи за жорсткої фіксації суглоба ортезом можуть бути болісними або призводити до поломки пристрою), декомпенсовані соматичні захворювання. Ці протиопоказання стосуються й етапного гіпсування.

Етапне гіпсування спрямоване на усунення вад положення кінцівок, які виникають унаслідок постійного впливу на м'язи патологічної імпульсації зі структур ЦНС. Зазвичай ми починаємо гіпсування наприкінці реабілітаційного курсу, коли максимально виражений ефект від лікувальної фізкультури, масажу й інших методик, які сприяють нормалізації м'язового тонуусу. Етапність полягає у послідовному накладанні декількох гіпсових пов'язок, за допомогою яких суглоб поступово виводять у фізіологічне положення. Тобто, кожна нова пов'язка фіксує суглоб під кутом, який усе більше наближається до фізіологічного. Одну пов'язку накладають на 7-14 днів залежно від віку дитини, ступеня спастичності м'язів, наявності контрактур. Як правило, для досягнення мети потрібно від 2 до 5 етапів.

Після завершення етапного гіпсування суглоб ще деякий час знаходиться у виправленому положенні, що дає змогу продовжити лікувальну фізкультуру, а утримати і закріпити результат допомагає ортезування і використання ортопедичного взуття. У міру росту дитини всі корекційні заходи повторюють. За умови послідовного і своєчасного чергування етапів консервативного лікування можна зберегти функцію суглобів і м'язів, розширити рухові можливості дитини, не застосовуючи хірургічних методів, що є метою нашої роботи і критерієм її ефективності.