

Двигательные и недвигательные проявления болезни Паркинсона: в поиске универсальных клинических решений

24-25 сентября 2009 г. в Киеве состоялась III Украинская научно-практическая конференция с международным участием «Экстрапирамидные заболевания и возраст», в рамках которой ведущие отечественные ученые и гости из России и Беларуси делились с практикующими неврологами результатами последних научных изысканий, а также клиническим опытом диагностики и лечения паркинсонизма и других двигательных расстройств. Приятно отметить, что доклады и лекции, представленные в ходе четырех заседаний конференции, отразили все клинические аспекты такой многогранной и до конца не изученной патологии, как болезнь Паркинсона (БП), включая ее недвигательные проявления, которым часто не уделяют должного внимания врачи. В числе прочих активно обсуждались современные возможности нейрохирургического лечения данного заболевания, а также перспективы генной терапии. Однако в настоящее время наиболее актуальной клинической задачей остается оптимизация медикаментозной противопаркинсонической терапии с учетом возрастзависимого патоморфоза заболевания, его стадийности и индивидуальных характеристик пациентов. Ее решению была посвящена большая часть выступлений, краткое изложение которых мы предлагаем читателям.

Прежде всего необходимо отметить важное для украинской паркинсонологии событие: специализированная рабочая группа под руководством главного специалиста МЗ Украины по специальности «неврология», доктора медицинских наук, профессора Тамары Сергеевны Мищенко приступила к работе над проектом национальных клинических рекомендаций по ведению пациентов с БП. Идеологические и методологические аспекты этой сложной задачи рассмотрел заведующий кафедрой нервных болезней Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук, профессор Сергей Петрович Московко.



— Комплексное решение такой сложной медико-социальной проблемы, как оказание специализированной помощи при БП, на общегосударственном и региональном уровнях на сегодняшний день невозможно без разработки следующих документов: национальных клинических рекомендаций, отвечающих на вопрос о том, какие методы диагностики и лечения могут быть применены с максимальной пользой и минимальным риском для пациента; стандартов медицинской помощи, определяющих, как это должно быть сделано в условиях нашей страны, и, наконец, локального протокола медицинской помощи (маршрута пациента с БП), показывающего, как это должно выполняться в конкретном медицинском учреждении.

Клинические рекомендации по ведению пациентов с БП подразумевают мультидисциплинарный подход. В процессе создания национального руководства (а точнее — адаптации уже имеющихся и успешно применяющихся мировых наработок к реалиям отечественного здравоохранения) ведущим специалистам не обойтись без помощи практикующих неврологов, клинических фармакологов, психиатров, психологов, реабилитологов, специалистов по речевой реабилитации, а также самих пациентов. Поэтому члены рабочей группы призывают украинских специалистов наряду с пациентами и их родственниками принять активное участие в обсуждении и рецензировании проекта будущих клинических рекомендаций.

В качестве прототипов для формирования украинских рекомендаций по БП рассматриваются действующие рекомендации Королевской коллегии врачей (Великобритания, 2006), Европейской федерации неврологических обществ (EFNS), Американской академии неврологии (AAN). Принцип построения этих документов основывается на постановке клинических вопросов, обзоре накопленной доказательной базы и, наконец, формулировании рекомендательных выводов, отвечающих на поставленные вопросы и диктующих целесообразность применения тех или иных диагностических, лечебных и реабилитационных подходов в конкретных клинических ситуациях.

Приведу примеры клинических вопросов, которые могут показаться достаточно простыми, но только с первого взгляда:

- Кто должен установить диагноз БП?
 - Должен ли диагноз пересматриваться со временем?
 - Какие диагностические критерии обеспечивают наибольшую вероятность диагноза БП?
- А вот как на эти вопросы отвечают, например, британские рекомендации:
- пациенты с подозрением на БП должны быть направлены как можно быстрее, без назначения лечения к специалисту, владеющему навыками дифференциальной диагностики этого заболевания;
 - диагноз БП должен пересматриваться каждые 6-12 мес для выявления атипичных симптомов;
 - диагноз БП является клиническим, а самым точным диагностическим инструментом являются «клинические диагностические критерии Британского банка мозга».

На основании подобных ответов и формируется целостный алгоритм ведения пациентов, их клинический маршрут и круг обязанностей специалистов.

Более конкретные вопросы, касающиеся дальнейшей тактики ведения больных, могут звучать так:

- С каких препаратов следует начинать лечение БП?
- Предотвращает ли стартовая терапия прамипексом (Мирапексом) развитие осложнений последующего лечения леводопой или комбинацией препаратов/комбинированным препаратом?
- Является ли эффективным назначение «ночной» дозы Сталево (леводопа/карбидопа/энтакапон) при наличии доминирующих моторных и немоторных симптомов в период сна?
- Обеспечивает ли преимущество назначение пирибедила (Пронорана) на начальных этапах лечения при наличии коморбидных когнитивных нарушений?
- Являются ли достаточно убедительными данные в отношении выбора способа коррекции лечебной стратегии при первых проявлениях осложнений терапии леводопой — суточных колебаний и феномена истощения: путем присоединения прямых агонистов дофаминовых рецепторов (Мирапекса) или энтакапона?
- Как лечить сопутствующую депрессию: антидепрессантами или присоединением агонистов дофаминовых рецепторов?
- Каковы критические показания к хирургическому лечению БП?
- Является ли целесообразным хирургическое лечение на ранних стадиях заболевания?
- Является ли хирургическое лечение методом выбора в случае развития осложнений терапии, которые не могут контролироваться медикаментозным способом?

Ответы на многие из них уже получены методами доказательной медицины, а торговые названия конкретных препаратов я употребляю в связи с тем, что упомянутые клинические свойства показаны именно для перечисленных оригинальных лекарств.

Только тогда, когда врач будет знать ответы на все эти и другие клинические вопросы, он сможет обеспечить грамотный и всеобъемлющий менеджмент своих пациентов.

Безусловно, внедрение будущих национальных рекомендаций в рутинную клиническую практику и обеспечение их выполнения невозможно без определенного реформирования системы специализированной неврологической помощи. На очереди создание института патронажных медсестер со специализацией по БП и двигательным расстройствам. Перераспределение части нагрузки на средний медицинский персонал в первую очередь позволит эффективнее работать врачам. А идеальным вариантом организации специализированной помощи пациентам с БП является создание сети региональных центров двигательных расстройств, как это сделано в большинстве европейских стран.

Доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии Российской медицинской академии последипломного образования Наталья Владимировна Федорова представила доклад о лечении пациентов с поздними стадиями БП и, в частности, рассмотрела потенциал применения агонистов дофаминовых рецепторов при развернутой клинической картине заболевания и развитии осложнений леводопатерапии.



— Клинические особенности поздних стадий БП обусловлены не только естественным прогрессированием нейродегенерации, но и осложнениями многолетней заместительной леводопатерапии. Их можно классифицировать

на моторные и немоторные. К первым относятся двигательные флуктуации, лекарственные дискинезии и акинетические кризы. Спектр немоторных нарушений на поздних стадиях заболевания может быть очень широким: вегетативные расстройства, когнитивное снижение, психозы, депрессия, и это далеко не полный перечень. В большинстве случаев их развитие требует коррекции противопаркинсонической терапии. Рассмотрим наши возможности для каждого конкретного осложнения.

Двигательные флуктуации — это колебания двигательной активности пациента в течение дня, возникающие в случае гибели 90-95% nigrostriatalных нейронов и обусловленные неравномерной, пульсирующей стимуляцией дофаминовых рецепторов на фоне колебаний сывороточного уровня дофамина. К двигательным флуктуациям относятся такие известные феномены, как истощение или неравномерность эффекта разовой дозы леводопы, феномен «включения-выключения», отсроченное «включение», застывания.

Стратегия профилактики и лечения двигательных флуктуаций основывается на концепции обеспечения постоянной и равномерной стимуляции дофаминовых

рецепторов. Для решения этой задачи применяют инфузионные формы леводопы, гель (леводопа/карбидопа) для интрадуоденального зондового введения, ингибиторы ферментов, участвующих в метаболизме дофамина и леводопы — моноаминоксидазы типа В (МАО-В) и катехоламинтрансферазы (КОМТ), а также прямые агонисты дофаминовых рецепторов.

Алгоритм коррекции феноменов истощения дозы леводопы и «включения-выключения» на поздних стадиях БП предусматривает следующие шаги:

- увеличение кратности приема, а также суточной и однократной дозы леводопы;
 - назначение пролонгированной формы леводопы;
 - добавление агониста дофаминовых рецепторов, обеспечивающего более длительную стимуляцию рецепторов стригатума;
 - добавление ингибиторов МАО-В и КОМТ;
 - переход на низкобелковую диету (аминокислоты пищи конкурируют с леводопой на этапах всасывания в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и прохождения гемато-энцефалического барьера).
- Коррекцию неравномерности эффекта однократной дозы леводопы можно осуществлять следующими способами:
- назначением пролонгированной формы леводопы;
 - добавлением агониста дофаминовых рецепторов;
 - приемом вечерней дозы леводопы натощак;
 - добавлением ингибитора МАО-В;
 - переходом на низкобелковую диету.

Среди этих подходов необходимо выделить преимущественно применение агонистов дофаминовых рецепторов:

- прямая и более длительная, чем у препаратов леводопы, стимуляция постсинаптических дофаминовых рецепторов;
 - селективное воздействие на подтипы дофаминовых рецепторов;
 - отсутствие образования свободных радикалов при метаболизме;
 - отсутствие конкуренции с белками пищи в ЖКТ и при прохождении гемато-энцефалического барьера.
- Применение агонистов дофаминовых рецепторов снижает риск развития и уменьшает выраженность двигательных флуктуаций и лекарственных дискинезий, а также позволяет уменьшить суточную дозу леводопы. Кроме того, в исследованиях *in vitro* и *in vivo* выявлены нейропротективные свойства этого класса противопаркинсонических препаратов:
- уменьшение синаптического кругооборота дофамина;
 - антиоксидантный эффект (стимулирование синтеза белков с антиоксидантными свойствами);
 - стимуляция аутоτροφической функции нейронов;
 - снижение тонуса субталамического ядра и уменьшение выработки глутамата.

В настоящее время наиболее широко в клинической практике применяются четыре представителя класса агонистов дофаминовых рецепторов: бромокриптин, перголид, прамипексол и пирибедил. Из них прамипексол (Мирапекс, «Берингер Ингельхайм») характеризуется наиболее оптимальным соотношением средства к пяти подтипам дофаминергических рецепторов ЦНС, в частности максимальным в своем классе эффектом стимуляции D3-рецепторов мезолимбической системы, что обуславливает, помимо высокой эффективности препарата в отношении классических двигательных проявлений БП, наличие антидепрессивных и антиангедонических свойств, немаловажных на поздних стадиях заболевания.

В исследовании CALM-PD показана способность прамипексола отодвигать сроки развития моторных флуктуаций на 30% по сравнению с традиционным режимом леводопатерапии.

Таким образом, раннее назначение прамипексола является эффективным способом профилактики этого распространенного осложнения.

Лекарственные дискинезии (дистонии) наблюдаются у 70% пациентов, длительно принимающих препараты леводопы. Они крайне разнообразны и могут проявляться в виде хореоатетоза в мышцах плечевого пояса, шеи, мимической мускулатуры (оромандибулярная дискинезия), спастической кривошеи, торсионной дистонии, поздних нарушений, дистонии стопы. Подходы к коррекции лекарственных дискинезий всегда должны быть индивидуальными, но можно выделить ряд общих принципов для различных типов дискинезий:

- снижение разовой дозы и увеличение кратности приема препаратов леводопы без изменения суточной дозы («дробление дозы»);

- назначение препаратов леводопы пролонгированного действия;

- добавление агонистов дофаминовых рецепторов, препаратов класса амантадинов с уменьшением дозы леводопы;

- назначение корректоров гиперкинетических эффектов леводопы: бензодиазепинов, антиконвульсантов, миорелаксантов, атипичных нейролептиков.

В том же исследовании CALM-PD риск развития лекарственных дискинезий у пациентов, принимавших прамипексол, в течение 4 лет наблюдения снизился на 50% по сравнению с группой леводопатерапии.

Лишь при неэффективности перечисленных терапевтических мер следует рассмотреть возможность нейрохирургического лечения.

Перечисленные преимущества прамипексола, подтвержденные результатами клинических исследований, были учтены при составлении экспертных рекомендаций по ведению пациентов с БП. Прамипексол является средством первой линии для начальной терапии этого заболевания и присоединения к препаратам леводопы на более поздних стадиях в клинических рекомендациях Американской академии неврологии (AAN, 2006), Европейской федерации неврологических обществ (EFNS, 2006), а также Общества по расстройствам движений (MDS, 2005).

Дальнейшие перспективы лечения поздних стадий БП связаны с уточнением причин и молекулярных механизмов дегенерации nigrostriatalных нейронов, разработкой нейропротекторной терапии (средств, подавляющих апоптоз нейронов и обладающих нейротрофическими свойствами), поиском антидискинетических препаратов, совершенствованием нейрохирургических методов лечения.

Кандидат медицинских наук, ассистент кафедры нервных болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова Марина Романовна Нодель рассмотрела клиническую значимость нарушений сна и возможности их коррекции у пациентов с БП.

– Нарушения ночного сна и дневная сонливость встречаются у большинства пациентов с БП на всех стадиях заболевания, в том числе и в период до двигательных нарушений, предшествующий постановке диагноза. Они в значительной мере снижают качество жизни, однако не диагностируются по крайней мере у 40-50% больных.

Нарушения сна и бодрствования на фоне БП могут проявляться как инсомния, парасомния и гиперсомния. По данным литературы, инсомния (бессонница) наблюдается чаще других расстройств сна у 60-90% пациентов с БП (J. Larsen, 2003; C. Comella, 2007) и проявляется нарушениями засыпания, частыми пробуждениями (фрагментация сна), нарушением структуры сна. К причинам инсомнии у пациентов с БП относятся акинезия,

дистония, крампи, периодические движения конечностей во сне (синдром беспокойных ног), боли, парестезии, депрессия, тревога, никтурия, апноэ. Также инсомния может быть ятрогенной, вследствие приема дофаминергических препаратов, трициклических антидепрессантов, препаратов бензодиазепинового ряда, антихолинэргических средств.



П а р а с о м н и и встречаются на фоне БП в 30-40% случаев и включают синдром нарушения поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз, яркие неприятные сновидения или ночные кошмары, снохождение, сногоревание, ночной миклоклонус. Парасомнии могут становиться первыми проявлениями БП в додвигательный период, однако не коррелируют со стадией заболевания и возрастом пациентов. Парасомнии являются фактором риска когнитивного снижения и развития психотических нарушений с галлюцинозным синдромом.

Гиперсомния может проявляться у пациентов с БП в различных вариантах: как постоянная сонливость в дневное время (15-50%), нарколептически-подобным фенотипом сонливости (у 40% пациентов с сонливостью), а также внезапными засыпаниями (4-8% больных) (I. Agnulf, 2002). В качестве первичных причин гиперсомнии на фоне БП выделяют нарушение центральных механизмов регуляции сна и бодрствования вследствие дегенеративного процесса, дефицит дофамина и гормона поддержания состояния бодрствования – гипокретина. Вторичными причинами дневной сонливости могут служить расстройства ночного сна (инсомния, апноэ), прием снотворных препаратов, дофаминергическая терапия, депрессия, ортостатическая гипотензия.

В исследовании, проведенном нами на базе клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, изучались клинические особенности нарушений сна и бодрствования у пациентов с БП, а также оценивались факторы, влияющие на качество ночного сна, частоту и выраженность дневной сонливости.

Мы наблюдали 67 больных среднего возраста (63,2 года) без деменции со средней длительностью БП 6,5±4,2 года. У 95% пациентов была 2-3 стадия БП по Hoehn-Yahr. В качестве диагностических инструментов применялись унифицированная шкала оценки БП (УШОБП), шкала оценки нарушений сна при БП (PDSS), разработанный нами опросник, позволяющий уточнить частоту и основные причины нарушений сна, оценить качество ночного сна, Эпвортская шкала оценки сонливости (ESS), шкала оценки личностной и ситуативной тревоги Спилберга, опросник депрессии Бека, шкала оценки когнитивных функций при БП (SCOPA-COG).

В результате низкое качество сна по субъективной оценке было выявлено у 60% больных. В структуре инсомнии наблюдались нарушения засыпания (у 64% обследованных), ночные (86%) и ранние утренние (81%) пробуждения. Дневную сонливость отметили у себя 41% больных.

Среди основных причин (отмечаемых более чем в 25% случаев), приводящих к нарушениям сна, пациенты указывали чувство «мышечной скованности», позывы на мочеиспускание, дрожание, боль или неприятные ощущения в теле, тревогу, беспокойство.

Частота ночных пробуждений и дневной сонливости возрастала с увеличением длительности заболевания. Частота возникновения неприятных сновидений и внезапных дневных засыпаний коррелировала с более поздним началом болезни и прогрессированием нарушений когнитивных функций. Субъективная оценка сна была хуже у пациентов более молодого возраста, у больных с нарушениями засыпания, частыми ночными и ранними утренними

пробуждениями, большей тяжестью двигательных симптомов БП, а также выраженностью ситуативной тревоги. Частота и степень дневной сонливости не зависели от качества ночного сна.

Фармакотерапия нарушений сна у пациентов с БП является достаточно сложной задачей, так как зачастую требует коррекции противопаркинсонической терапии. С одной стороны, препараты леводопы и агонисты дофамина позволяют устранять двигательные и сенсорные причины расстройств сна, а с другой – сами могут вызывать нарушения засыпания и появление парасомний. В то же время существуют данные о положительном влиянии на характеристики ночного сна и регуляцию цикла сон-бодрствование некоторых препаратов для лечения БП, в частности агониста дофаминовых рецепторов прамипексола.

В плацебо-контролируемом исследовании CLEOPATRA (W. Roewe et al., 2007) отмечалось достоверное уменьшение выраженности ночной акинезии и тяжести нарушений сна по динамике шкалы PDSS у пациентов с БП, получавших лечение прамипексомом.

Аналогичные результаты получены и в нашем исследовании (Н.Н. Яхно, М.Р. Нодель, 2007).

На фоне приема прамипексола отмечалась положительная динамика по всем показателям шкалы PDSS, включая ощущение «беспокойства в ногах», никтурию и ранние утренние дистонии. При этом частота нарушений засыпания снизилась с 64,7 до 44,1%; ночных пробуждений – с 73,5 до 55,9%; ранних утренних пробуждений – с 67,6 до 61,8%.

Механизмы влияния препаратов леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов на сон еще точно не выяснены, однако можно предположить, что качество ночного сна на фоне приема дофаминергических средств повышается за счет достижения контроля над акинезией, мышечной ригидностью, тремором и дистонией, а также снижения выраженности сенсорных и урологических нарушений.

Доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии Российской медицинской академии последипломного образования Олег Семенович Левин осветил проблему двигательных проявлений БП и рассмотрел возможности их коррекции путем оптимизации противопаркинсонической терапии.



– Двигательные нарушения, несомненно, составляют ядро клинической картины БП. Но существует целый ряд других клинических проявлений, которые могут существенно осложнить течение заболевания. Спектр немоторных проявлений БП крайне широк и может включать следующие расстройства:

- психические (когнитивные, аффективные, психотические);
- нарушения сна и бодрствования;
- вегетативные (со стороны сердечно-сосудистой, мочеполовой систем, ЖКТ, кожи);
- сенсорные (аномия, нарушение зрения, болевые синдромы);
- другие (повышенная утомляемость, изменение массы тела).

Одним из самых дезадаптирующих немоторных синдромов при БП, который часто становится причиной псевдорезистентности к лечению, но редко диагностируется, является депрессия. В нашем небольшом наблюдении у 57% из 220 пациентов с БП симптомы депрессии не были выявлены, 29% больных имели легкую депрессивную симптоматику (14-20 баллов по шкале Бека), 11% – умеренную (21-30 баллов), и только у 3% депрессия оказалась выраженной (более 30 баллов), что в целом соответствует данным литературы. Основным механизмом развития

депрессии на фоне БП считается дегенерация стволовых катехоламинергических путей. В то же время обсуждается возможная роль нарушений обмена дофамина, поскольку имеются данные о регрессе симптомов депрессии на фоне лечения агонистами дофаминовых рецепторов, в частности прамипексомом. Результаты исследования P. Waqon и соавт. (2006), в котором прамипексол сравнивался с серотонинергическим антидепрессантом сертралином у пациентов с депрессивной симптоматикой на фоне БП, оказались неожиданными: антидепрессивная активность по результатам 12 недель терапии при оценке по шкале Гамильтона была сравнимой, но число пациентов, ответивших на прием прамипексола, составило 70%, тогда как доля респондеров на сертралин – менее 50%.

Те же авторы в 2009 г. в плацебо-контролируемом исследовании показали, что прамипексол, по всей видимости, обладает прямым антидепрессивным эффектом, поскольку объяснить выраженный регресс симптомов депрессии только улучшением двигательных функций не удалось. Вероятно, дофаминовый обмен в ЦНС играет не меньшую роль в патогенезе депрессии, чем обмен серотонина. По крайней мере, единственное объяснение антидепрессивной активности прамипексола заключается в его способности связываться с D3-подтипом дофаминовых рецепторов, которые находятся в вентральном стриатуме – центральной структуре головного мозга, имеющей тесную связь с лимбической системой, и активно участвующей в формировании эмоционального фона.

В российском исследовании МИРАЖ оценивалась динамика симптомов депрессии по шкале Монтегери-Асберга и геритрической шкале депрессии на фоне 3-месячного приема Мирепекса. В результате выраженность депрессии снизилась по обоим шкалам на 34%, при этом уменьшение симптомов депрессии не коррелировало с динамикой моторных флуктуаций.

В нашем исследовании изучалась динамика депрессивной симптоматики на фоне лечения прамипексомом пациентов с БП различной длительности. Оценивали такие проявления, как тоска, апатия, тревога, а также выраженность соматических жалоб и нарушений сна. В результате получили достоверное уменьшение выраженности тоскливого аффекта – ключевого признака депрессии – у пациентов со стажем БП менее 5 лет. Положительная динамика отмечена также в отношении тревоги и апатии, а наиболее значимо (и достоверно) терапия прамипексомом влияла в этой группе на нарушения сна. Однако у пациентов с длительностью заболевания более 5 лет результаты лечения оказались значительно скромнее и не достигали уровня достоверности из-за резкого нарастания апатии. Очевидно, из всего перечисленного симптомокомплекса апатия наиболее резистентна к коррекции. Также результаты этого наблюдения свидетельствуют в пользу раннего назначения прамипексола, поскольку именно на ранних стадиях заболевания терапия депрессивного расстройства наиболее эффективна.

Важнейшим немоторным синдромом БП являются когнитивные расстройства. По данным Aarsland и соавт. (2004) они возникают в среднем у 31,5% больных и строго коррелируют с длительностью заболевания. Поэтому чрезвычайно важным является вопрос о влиянии дофаминергических препаратов на высшие мозговые функции у пациентов с БП. Есть сообщения об отсутствии негативного воздействия терапии леводопой на когнитивные процессы. По другим данным, леводопы может усугублять когнитивные расстройства, особенно в случае длительного применения. Известно, что агонисты дофаминовых рецепторов и амантадины могут оказывать положительный эффект при умеренных когнитивных нарушениях,

Продолжение на стр. 20.

Двигательные и недвигательные проявления болезни Паркинсона: в поиске универсальных клинических решений

Продолжение. Начало на стр. 18.

но в то же время способствуют дальнейшему ухудшению когнитивных функций у пациентов с деменцией. Негативный эффект антихолинергических препаратов общеизвестен и обоснован патофизиологически. Очевидно, первым шагом в алгоритме коррекции когнитивного дефицита является оптимизация доз дофаминергических средств и отмена холинолитиков.

Кроме того, у пациентов с БП активно исследуются возможности применения нейропротекторов. В настоящее время у данной категории больных подтверждены положительные когнитивные эффекты мемантина и ривастигмина.

Суточные флуктуации двигательной активности – практически неизбежное явление у пациентов с БП, длительно принимающих препараты леводопы. Однако на фоне моторных флуктуаций у многих

пациентов могут возникать колебания немоторных симптомов БП. Немоторные флуктуации (особенно сенсорные и вегетативные) чаще отмечаются в периоде «выключения» и уменьшаются или проходят после приема леводопы, реже они появляются в периоде «включения», возникающая с началом действия очередной дозы препарата или только на пике ее действия. В некоторых случаях немоторные проявления возникают только в фазе «включения» или «выключения» либо в обеих этих фазах (двухфазные флуктуации). В наших работах показано, что у части пациентов немоторные проявления сцеплены с дискинезиями пика дозы, периода «выключения» или двухфазными.

Подходы к лечению немоторных флуктуаций недостаточно разработаны, но, по-видимому, должны основываться на тех же принципах, что и коррекция моторных флуктуаций. Так, одним из способов

является добавление к схеме леводопатерапии ингибитора КОМТ, ингибитора МАО-В или агониста дофаминовых рецепторов. По нашим наблюдениям, на фоне приема прамипексола отмечалось не только укорочение периода «выключения» в среднем на 2 ч, но и регресс практически всех типов немоторных флуктуаций. Особенно выраженную положительную динамику продемонстрировали такие симптомы, как гипергидроз, одышка, онемение, тоскливое настроение, навязчивые мысли и действия, а также синдром беспокойных ног.

Таким образом, немоторные симптомы являются облигатным проявлением БП, а их адекватная коррекция может значительно повышать эффективность лечения заболевания. В значительной части случаев немоторные симптомы обусловлены нарушениями обмена дофамина и устраняются путем коррекции дофаминергической терапии.

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика Татьяна Николаевна Слободян посвятила доклад нейропсихиатрическим аспектам болезни Паркинсона.

– Нейропсихиатрические проявления БП включают депрессию, тревогу, утомляемость, апатию, когнитивные нарушения, галлюцинации, психозы, импульсивность.

Депрессия может становиться одним из первых проявлений БП, а в дальнейшем утяжелять когнитивные и двигательные нарушения. Нередко депрессия является основной причиной ухудшения качества жизни у больных БП. Депрессия у пациентов с БП может быть реактивной (сопровождающей хронические заболевания), коморбидной (частое явление в пожилом возрасте), но может также возникать как проявление нейродегенеративного процесса (в зонах locus coeruleus, nuclei raphe) и нейромедиаторных нарушений, характерных для БП.

Подходы к лечению депрессии у пациентов с БП включают оптимизацию противопаркинсонической терапии с назначением неэрголоиновых агонистов дофаминовых рецепторов (проявляют собственный антидепрессивный эффект, особенно у больных с коморбидной депрессией); назначение блокаторов NMDA-рецепторов (амантадина, мемантина); психотерапию. В ситуации, когда симптомы депрессии не ассоциированы с периодами ухудшения моторных симптомов, приемом противопаркинсонических препаратов и тяжестью БП, и когда депрессия предшествует двигательным проявлениям заболевания, следует рассмотреть вопрос о назначении антидепрессантов. При этом следует учитывать их возможные побочные эффекты у данной категории больных, а также нежелательные взаимодействия с дофаминергической терапией. Так, совместное назначение антидепрессантов класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторов МАО-В недопустимо из-за высокой опасности развития серотонинового синдрома. Антихолинергический эффект трициклических антидепрессантов может ухудшить когнитивные функции и спровоцировать психотическую симптоматику у больных с БП, а также вызвать или усугубить ортостатическую гипотензию (частое немоторное проявление БП) и даже привести к фатальным нарушениям сердечного ритма. Среди СИОЗС наиболее предпочтительными являются препараты с высокой избирательностью к серотонину и отсутствием седативного эффекта, например эсциталопрам.

Симптомокомплекс апатии у больных с БП включает нарушение целенаправленного поведения (снижение инициативы, энергичности, усилий, направленных на осуществление повседневной активности, необходимость в поощрении и подсказке окружающих для осуществления

ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПОЧАТКОВИХ ТА РОЗГОРНУТИХ СТАДІЙ ХВОРОБИ ПАРКІНСОНА

Зберігаючи ритм життя



Реєстраційні посвідчення: № UA/3432/01/01, № UA/3432/01/02

- Вірогідно поліпшує симптоми моторних розладів за наявності хвороби Паркінсона¹.
- Допомогає хворим підтримувати щоденну активність на всіх стадіях хвороби Паркінсона².
- Відстрочує і зменшує моторні ускладнення порівняно з леводопою².
- Відстрочує і зменшує необхідність у використанні леводопи³.
- 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, Oertel WH. 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;66:439-441. 3. Barone P, Bressman S. Pramipexole without levodopa as early treatment for Parkinson's disease: a long-term follow-up of 717 patients. Poster presented at: 53rd Annual Meeting of the American Academy of Neurology; May 5-11, 2001; Philadelphia, Pa. 4. Müller JC, Oertel WH, Köster J, et al. Long-term efficacy and safety of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results from a European multicenter trial. Mov Disord. 2005;20:602-610. 5. Інструкція для медичного застосування препарату. 6. Wynalda MA, Wienkers LC. Assessment of potential interactions between dopamine receptor agonists and various human cytochrome P450 enzymes using a simple in vitro inhibition screen. Drug Metab Dispos. 1997;25:1211-1214.



Представництво Берінгер Інґельхайм Фарма в Україні:
01054, Київ, вул. Тургенівська, 26, тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05

Мірапекс[®]
таблетки праміпексолау дигідрохлориду
Контролюючи рух і дещо більше

повседневной активности), нарушение целенаправленной умственной деятельности (снижение интереса к новому, снижение заботы о близких, интереса к ним), а также эмоциональные нарушения, связанные с целенаправленной деятельностью (уплощение эмоциональных ответов, безразличие). Чрезмерное и постоянное ощущение усталости, слабости, истощения в отношении как умственных, так и физических возможностей у больных, БП следует дифференцировать с нарушением настроения, сонливостью, нарушением двигательных функций.

Апатия и утомляемость при БП являются проявлениями депрессии, но могут наблюдаться независимо и в связи с когнитивным дефицитом (исполнительная дисфункция может провоцировать усталость, в то время как апатия может быть первым проявлением когнитивного дефицита). Следует понимать, что лечение депрессии (при ее наличии) – первый шаг для снижения проявлений апатии.

Помимо этого, имеются данные об эффективности следующих подходов к коррекции апатии и утомляемости:

- дозированной физической нагрузки;
- психотерапии;
- назначения агонистов дофаминовых рецепторов (эффективны в отношении апатии – Campbell, 1997, но не эффективны в отношении утомляемости – Oved, 2006);
- препаратов леводопы (эффективны в отношении физической утомляемости – Lou, 2003);
- психостимуляторов (метилфенидат – Chatterjee, 2000, модафинил – Padala, 2007);
- средств, улучшающих когнитивные функции (блокаторов NMDA-рецепторов, антихолинэстеразных препаратов).

По данным Н.С. Heske-Dewick (1995), в 44% случаев при целенаправленном опросе пациентов с БП у них обнаруживаются зрительные галлюцинации. Как правило, они связаны с приемом дофаминергических препаратов. Независимыми факторами риска появления галлюцинаций являются когнитивные нарушения и деменция. В свою очередь, наличие галлюцинаций повышает риск развития психоза. Помощь невролога пациенту с БП, у которого развился психоз, не должна сводиться к назначению консультации психиатра и применению нейролептиков. В первую очередь необходимо нормализовать возможные сопутствующие состояния (лихорадку, метаболические нарушения, дегидратацию). Теоретическое объяснение психотических нарушений у больных с БП источником холинергической передачи в коре и лимбической системе совпадает с нашими клиническими наблюдениями, которые позволяют рекомендовать ограничение у таких пациентов сочетанного применения агонистов дофаминовых рецепторов с холинолитиками и амантадином, обладающим непрямым холинолитическим эффектом.

Роль дисфункции дофаминергических систем мозга в патогенезе психоневрологических проявлений БП и в аспекте поиска средств для их эффективной коррекции заслуживает дальнейшего изучения. Дофамин является основным нейротрансмиттером в трех структурах среднего мозга: мезолимбической системе, nigrostriatum и мезокортикальном путях. По крайней мере, одна из этих структур – мезолимбический путь, участвует в регуляции когнитивных функций и эмоций, чем и объясняются положительные эффекты некоторых дофаминергических препаратов в отношении психоневрологической симптоматики у пациентов с БП (G. Mengod, 1989; C. Missale, 1998; R.A. Shafer, 1998).

Кроме того, продолжают изучаться недофаминергические механизмы, посредством которых агонисты дофаминовых рецепторов, в частности прамипексол, могут замедлять процессы апоптоза и нейродегенерации: подавление эксайтотоксичности, опосредованной стимуляцией NMDA-рецепторов; поддержка трофических функций нейронов, ингибирование фактора

некроза опухолей TNF- α (M. Gu, 2004; D. Blum, 2001; W.G. Tatton, 2003). Возможно, результаты этих научных изысканий прольют свет на неизвестные пока механизмы патогенеза БП и помогут в поиске новых направлений терапии этого заболевания.

Заведующая отделом экстрапирамидной патологии нервной системы с Центром паркинсонизма Института геронтологии АМН Украины, президент Украинской ассоциации по борьбе с паркинсонизмом, доктор медицинских наук, профессор Ирина Николаевна Карабань представила концепцию комплексной патогенетической терапии болезни Паркинсона.



– Принцип комплексной патогенетической терапии БП, сформулированный корифеем патофизиологии нервной системы академиком Г.Н. Крыжановским, заключается в сочетании воздействия лечебных средств на

разные звенья патологического процесса. Поскольку между ними существуют взаимопотенцирующие связи, такая терапия дает более значительный лечебный эффект по сравнению с результатами действия каждого препарата на отдельный уровень патогенеза. Кроме того, в комплексной терапии антипаркинсонические препараты могут быть назначены в меньших дозах, что снижает вероятность развития побочных эффектов и отодвигает сроки появления вторичных лекарственно-индуцированных синдромов (моторных и немоторных флуктуаций лекарственных дискинезий), борьба с которыми может быть более трудной, чем с первичным заболеванием.

Также необходимо учитывать принцип этапности лечения БП, которая обусловлена хроническим прогрессирующим характером течения заболевания и стадийностью нейродегенеративного процесса. Таким образом, подбор фармакологических средств и составление схемы лечения должны осуществляться с учетом стадии заболевания, его длительности и темпов прогрессирования, доминирующего клинического синдрома, индивидуальной переносимости препаратов, а также психосоциального статуса и возраста больного. Применение комбинации отдельных классов противопаркинсонических препаратов с учетом всех вышеперечисленных факторов обеспечивает компенсацию нарушенного нейромедиаторного дисбаланса на синаптическом уровне.

В последние годы наряду с традиционной заместительной терапией препаратами леводопы в схемах комплексной патогенетической терапии БП широкое применение получили препараты класса агонистов дофаминовых рецепторов эрголинового (бромокриптин, парлодел, каберголин) и неэрголинового ряда (прамипексол, ропинирол, пирибедил, апоморфин), селективные ингибиторы MAO-B (селегилин, разагилин), антагонисты глутаматных (NMDA) рецепторов (амантадины), ингибиторы КОМТ (энтакапон, толкапон), блокаторы холиновых рецепторов (тригексифенидил, бипериден, бензтропин). При леводопа-индуцированных осложнениях рациональным представляется включение в комплексную терапию препаратов леводопы пролонгированного действия.

Перспективы патогенетической терапии БП связаны с более активным применением относительно новых классов противопаркинсонических средств – агонистов дофамина, антагонистов NMDA-рецепторов, селективных ингибиторов MAO-B, ингибиторов КОМТ, для которых накоплена и продолжает пополняться база убедительных доказательств эффективности, а также с созданием комбинированных препаратов на их основе, однако значение своевременно начатой леводопатерапии остается высоким.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

3v

**Передплата з будь-якого місяця!
У кожному відділенні «України»!
За передплатними індексами:**

Здоров'я України®

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – ХХІ СТОРІЧЧЯ»

35272

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

37633

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

37631

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

37632

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

37634

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

37635

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«ПЕДІАТРІЯ, АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ»

37638

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

37639

НАШ САЙТ:

www.health-ua.com

Архів номерів
«Медичної газети
«Здоров'я України»
з 2003 року

У середньому
понад 6000
відвідувань
на день