

Утомляемость при болезни Паркинсона

Утомляемость является одной из наиболее частых и малоизученных причин широкого круга соматических, неврологических и психических заболеваний. Неврологам утомляемость знакома, прежде всего, как симптом рассеянного склероза (РС). Другим неврологическим заболеванием, при котором утомляемость рассматривается в качестве клинически значимого симптома, является болезнь Паркинсона (БП).

Исследования последних лет, в которых основное внимание было направлено на изучение утомляемости, показали, что данный феномен встречается у 40-56% пациентов с БП, что в 2 раза превышает его частоту в соответствующей возрастной популяции. Как и многие другие двигательные нарушения при БП, утомляемость может предшествовать появлению основных двигательных симптомов заболевания. На ранних этапах болезни у пациентов, не получающих терапию леводопой, утомляемость встречается примерно в 1/3 всех случаев. По данным J. Friedman и H. Friedman, наличие утомляемости выявляется у 74% больных при их многолетнем наблюдении. Ретроспективный анализ динамики утомляемости показал, что у одних пациентов данный симптом отмечается постоянно, у других — появляется транзиторно лишь на определенных этапах болезни.

Интерес исследователей к утомляемости при БП во многом обусловлен ее негативным влиянием на показатели качества жизни больных. Около 1/3 пациентов описывают данный симптом как наиболее инвалидизирующий. Однако наряду с наличием убедительных данных о частой встречаемости и значимом воздействии на повседневную активность больных БП, в клинической практике врачи обычно не учитывают данный симптом. Этот парадокс, вероятно, обусловлен недостаточной информированностью врачей и пациентов о связи утомляемости с основным заболеванием, а также отсутствием стандартизированных подходов к ее выявлению.

Диагностика утомляемости затрудняется, с одной стороны, субъективностью этого ощущения, с другой — отсутствием общепринятой дефиниции феномена. Под утомляемостью пациенты нередко подразумевают проявления акинезии, депрессии, дневной сонливости, отсутствие мотивации. Наиболее развернутым определением утомляемости при БП является следующее: ощущение физической усталости и отсутствия энергии, нарушающее повседневную физическую и социальную жизнь, не связанное с умственным переутомлением, депрессией, сонливостью, нарушением двигательных функций вследствие симптомов БП. В ряде случаев выделяют физическую утомляемость (снижение способности поддержания физической активности) и психическую утомляемость (уменьшение способности выполнения умственных задач, требующих поддержания активности когнитивных функций).

Общепринятых объективных критериев диагностики утомляемости, а также инструментальных методов ее оценки в настоящее время не существует.

Основными методами оценки утомляемости являются количественные шкалы и опросники. В большинстве исследований утомляемости при БП использовались шкалы, разработанные для рассеянного склероза и онкологических заболеваний. Наиболее распространенной является аналоговая шкала оценки тяжести утомляемости — Fatigue Severity Scale (FSS). R. Brown и соавт. предложили шкалу оценки утомляемости при БП (PFS — The Parkinson Fatigue Scale).

Патогенетические механизмы, приводящие к формированию феномена утомляемости, на сегодня остаются неясными. Для объяснения генеза утомляемости в рамках разных заболеваний предлагаются всевозможные теории, одной из которых является нейрофункциональная. В ее основе лежит предположение о ведущей роли в патогенезе нейромедиаторно-функциональной дисфункции в системе стриато-таламо-кортикальных связей. Одним из оснований для этой гипотезы послужило обнаружение снижения метаболизма глюкозы в базальных ганглиях, а также префронтальных и премоторных отделах лобной коры у пациентов с утомляемостью при РС методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

Взаимосвязь утомляемости с функциональными изменениями в лобных отделах мозга косвенно подтверждается корреляцией тяжести утомляемости с показателями снижения перфузии лобных отделов коры у больных БП. Предполагается, что утомляемость (наряду с апатией и ангедонией) может быть следствием нейрональной дегенерации в зонах мозга, ответственных за мотивационно обусловленное поведение. К таким мозговым «центрам вознаграждения», поддерживающим мотивацию, относятся дофаминергические проекции, связывающие вентральную покрышку с аккумулятивным ядром лимбической системы. Предполагают, что в генезе утомляемости значимую роль играют нарушения взаимодействия нейромедиаторов в центральной нервной системе. Связь дефицита дофамина с утомляемостью при БП была подтверждена наблюдениями о быстром нивелировании утомляемости у пациентов после перорального приема препаратов леводопы. Потенциальная зависимость темпов нарастания утомляемости от изменений концентрации серотонина в плазме крови была продемонстрирована при мониторинге продолжительной физической активности у спортсменов.

Для понимания генеза и сущности феномена утомляемости при БП важным является анализ связи этого симптома с длительностью и степенью тяжести основного заболевания, с сопутствующими заболеваниями, а также особенностями неврологических и

психических нарушений. Результаты недавно проведенного исследования, однако, не подтвердили зависимость частоты появления утомляемости и ее тяжести от наличия сопутствующих сердечно-сосудистых и нейроваскулярных заболеваний, болезней опорно-двигательного аппарата.

Зависимость утомляемости от тяжести двигательных нарушений и длительности БП также остается дискуссионной. Так, результаты большинства «поперечных» (с одноразовой оценкой результатов) исследований не подтвердили значимой связи показателей утомляемости с длительностью БП, стадией заболевания по шкале Хена-Яра, балльной оценкой унифицированной шкалы оценки болезни Паркинсона (УШОБП). В ряде клинических наблюдений у пациентов с БП не было выявлено связи усиления тяжести двигательных расстройств в течение дня и появления утомляемости. В других двух крупных исследованиях была отмечена достоверная ассоциация утомляемости с большей тяжестью БП по шкалам оценки двигательных расстройств, а также возрастание частоты появления утомляемости по мере увеличения длительности заболевания (G. Alves et al., 2004; G. Schifitto et al., 2008).

Неоднозначными оказались и результаты исследований, направленных на уточнение взаимоотношения утомляемости и депрессии. Чувство утомляемости является возможным проявлением депрессии и рассматривается в качестве одного из дополнительных ее диагностических критериев. В результате проведения ряда клинических исследований была подтверждена корреляция утомляемости и депрессии. Возможно, депрессия в большей степени связана с когнитивными и поведенческими аспектами утомляемости. Так, в ходе ряда наблюдений была обнаружена связь депрессии преимущественно с когнитивной утомляемостью, снижением мотивации и общей активности. С другой стороны, высокая частота (более 30%) утомляемости у пациентов с БП без депрессии свидетельствует в пользу того, что обсуждаемый феномен может быть самостоятельным симптомом.

Несмотря на сходные проявления утомляемости и дневной сонливости, в результате проведенных исследований достоверной связи показателей утомляемости с оценочными баллами расстройств ночного сна и дневной сонливости обнаружено не было.

Целью исследования был анализ связи утомляемости с длительностью БП, тяжестью двигательных расстройств, показателями психических нарушений (депрессии, нарушений сна, дневной сонливости) и оценка динамики проявлений утомляемости

на фоне терапии агонистом дофаминовых рецепторов Мирепексом (прамипексолом).

Материалы и методы

В исследование были включены 45 пациентов с БП без деменции, средний возраст — 58,4±4,45 года, средняя длительность болезни — 6,02±3,47 года. Мирепекс назначался дополнительно к препаратам леводопы и другим противопаркинсоническим средствам в соответствии со стандартной схемой до достижения оптимальной по эффективности и переносимости дозы. Его средняя суточная доза составила 2,90±0,86 мг. Эффективность терапии Мирепексом оценивалась через 2 мес приема препарата в стабильной дозе. Для оценки утомляемости использовалась шкала PFS-16; двигательные нарушения оценивались с помощью УШОБП (часть 2 «Двигательные функции»); для оценки выраженности депрессии применялся опросник депрессии Бэка, нарушений сна — шкала оценки сна при болезни Паркинсона (PDSS), дневной сонливости — шкала сонливости Эпворта. Обследование пациентов с двигательными флуктуациями проводилось в фазе «включения».

Достоверность динамики показателей шкал оценивалась путем статистического анализа отличий исходных показателей и показателей через 2 мес терапии с использованием теста маргинальной однородности. Для выявления взаимосвязи динамики двигательных и недвигательных нарушений применялся коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты

С помощью шкалы PFS-16 удалось установить, что 64% пациентов считают утомляемость одним из наиболее ограничивающих повседневную жизнь проявлений болезни. Большинство больных (77%) полагали, что из-за усталости «совершают в течение дня меньше дел, чем хотелось бы». 61% пациентов отметили, что им «не хватает сил» большую часть дня, а 33% больных сообщили, что ощущают усталость «даже ничего не делая».

Методом корреляционного анализа не удалось выявить достоверной связи между суммарным показателем шкалы утомляемости и возрастом, длительностью БП, стадией (по шкале Хена-Яра), тяжестью двигательных симптомов (по шкале УШОБП), степенью дневной сонливости (по шкале Эпворта). Проведенный корреляционный анализ между отдельными подпунктами шкалы оценки утомляемости и суммарным баллом УШОБП («Двигательные функции») показал достоверную корреляцию между двигательными расстройствами и подпунктом-утверждением, что «усталость приводит к тому, что я делаю все намного дольше» ($r=0,479$; $p<0,05$).

Анализ связи суммарного показателя утомляемости с проявлениями психических расстройств продемонстрировал статистически значимую корреляцию этого симптома с наличием

депрессии ($r=0,598$; $p<0,05$). Помимо депрессии, интегративная оценка утомляемости достоверно коррелировала со следующими показателями шкалы оценки сна: количеством пробуждений, неприятными ощущениями в руках и ногах, чувством тревоги, неприятными сновидениями, болезненными ночными и утренними дистоническими спазмами/крампи ($p<0,05$; $r=-0,367$; $-0,677$; $-0,367$; $-0,416$; $-0,413$; $-0,351$ соответственно).

На фоне терапии Мирапексом была отмечена статистически значимая положительная динамика степени утомляемости, оцененная по уменьшению суммарного балла соответствующей шкалы (3,57 и 2,70 до и после терапии соответственно; $p<0,001$). Так, если до терапии выраженная степень утомляемости по соответствующей шкале отмечалась у 64% пациентов, то после проведения курса лечения — лишь у 26%. В то же время утомляемость легкой степени исходно наблюдалась лишь у 28% больных (за счет преобладания лиц с тяжелой утомляемостью), а после терапии Мирапексом у 47,8% пациентов с утомляемостью отмечались лишь минимальные ее проявления.

Представляется значимым, что достоверной корреляции между динамикой показателя утомляемости и динамикой показателей двигательных функций, депрессии и нарушений сна на фоне терапии установлено не было.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что утомляемость встречается более чем у половины пациентов с БП. У 64% больных утомляемость является одним из наиболее клинически значимых симптомов, нарушающих их повседневную активность.

Корреляционный анализ позволил выявить большую связь утомляемости с депрессией и расстройствами сна, чем со степенью тяжести двигательных нарушений БП. Вероятно, утомляемость при БП имеет мультифакториальную этиологию и комплексную патофизиологию. Позитивная корреляция утомляемости с проявлениями депрессии и нарушениями ночного сна может указывать как на общие патофизиологические механизмы этих расстройств, так и на их частую коморбидность при БП. Отсутствие достоверной связи динамики утомляемости с изменениями показателей других неврологических функций на фоне терапии, возможно, косвенно указывает на самостоятельный генез данного симптома.

Высокая частота и степень клинической значимости утомляемости делают необходимой разработку подходов к терапии симптома. В первую очередь требуется изучение потенциальной эффективности противопаркинсонических препаратов. Так, эффективность амантадина при утомляемости, выявленная примерно у 50% пациентов с РС (по сравнению с плацебо), при БП не изучалась.

Подтверждение эффективности леводопы в отношении утомляемости было получено в результате плацебо контролируемого исследования ELLDOPA, в котором приведено сравнение влияния раннего и отсроченного назначения леводопы

у пациентов на начальных этапах БП: к 42-й неделе наблюдения было зафиксировано значительное нарастание тяжести утомляемости в группе плацебо по сравнению с пациентами, получающими леводопу; данный эффект леводопы в отношении утомляемости не был дозозависимым.

В литературе нам встретились лишь единичные наблюдения влияния агонистов дофаминовых рецепторов на проявления утомляемости. В ходе этих работ было отмечено улучшение показателей утомляемости на фоне приема перголида и отсутствие эффекта в отношении данного симптома у бромокриптина.

В представленном нами исследовании была установлена высокая эффективность агониста дофаминовых рецепторов Мирапекса в отношении утомляемости. Он позволяет уменьшить тяжесть не только основных двигательных симптомов БП (гипокинезию, ригидность, тремор), но и положительно воздействует на неврологическое и психическое состояние пациентов. Препарат эффективен в отношении депрессии и ее ключевого симптома — ангедонии. Наши более ранние наблюдения показали, что на фоне терапии Мирапексом отмечается улучшение качества ночного сна и лобно-подкорковых (регуляторных)

аспектов когнитивной деятельности. Выявленное положительное влияние Мирапекса на проявления утомляемости может быть связано с воздействием препарата на D_3 -рецепторы мезолимбической дофаминергической системы. Дальнейшее уточнение патогенетических механизмов возникновения утомляемости, а также подходов к ее диагностике и коррекции могут быть перспективным направлением в изучении БП.

Список литературы находится в редакции.

Журнал неврологии и психиатрии,
2009, №9, С. 23-26.

37

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;66:436-441.
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. Möller 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. Инструкция для медичного застосування препарату.
6. Mynalica 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.

 **Boehringer
Ingelheim**

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


Мірапекс[®]

таблетки праміпексолу

Контролюючи рух і дещо більше