С.П. Московко

«Мета форуму: дослідити патофізіологічні риси розвитку хвороби Паркінсона щодо основ терапевтичної інтервенції. Питання торкається не лише початку терапії хворих, а й того, як ранній її початок і тип можуть вплинути на подальший розвиток захворювання; чи має достатньо теоретично обґрунтована концепція постійного доправлення терапевтичного агента до мозку вагомі практичні співвідношення; які ще можуть бути предиктори успіху чи, навпаки, невдачі терапії та появи ускладнень розгорнутого періоду захворювання; чи має вже відома терапія хвороби моно- або ж полімодальну спрямованість і яким чином це може впливати на загальну якість життя пацієнтів?»

С.П. Московко

Хвороба Паркінсона: від досліджень до клінічної практики

С.П. Московко, д.м.н., завідувач кафедри нервових хвороб з курсом нейрохірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, **І.В. Богданова** (м. Харків), **Л.В. Длугош** (м. Київ), **І.Б. Пепеніна** (м. Луганськ), **Г.А. Старовойтова** (м. Черкаси), **Л.В. Федоришин,** к.м.н. (м. Львів), **Т.В. Черній,** к.м.н. (м. Донецьк), **І.В. Хубетова-Бондарь,** к.м.н. (м. Одеса), **І.В. Юров** (м. Маріуполь)

За матеріалами IX Міжнародного форуму з хвороби Паркінсона (30 квітня 2010 р., м. Мюнхен, Німеччина)

Винесена у заголовок назва наукового форуму з великою точністю відображає прагнення неврологічної спільноти до наукового пошуку та намагання сформулювати чергові завдання, виходячи з невирішених проблем повсякденного ведення хворих.

Специфічний за організацією науковий форум, який проводиться у вигляді повноформатних лекцій провідних науковців з першої світової десятки, щорічно загострює увагу фахівців на найактуальніших питаннях, що мають безпосереднє відношення до медичних рішень, які щоденно приймаються кожним з присутніх. Це переважно лікарі-неврологи, які у своїй практичній діяльності вибрали чи не найважчий розділ неврології – прогресуючі нейродегенерації, їх моторні та немоторні прояви, все, що об'єднується терміном movement disorders.

Співголови форуму – **професори Heinz Reichmann (м. Дрезден) і Anthony H.V. Schapira (м. Лондон)** – визначили мету цьогорічного форуму: дослідити патофізіологічні риси розвитку хвороби Паркінсона (ХП) щодо основ терапевтичної інтервенції. Питання торкається не лише початку терапії хворих, а й того, як ранній її початок і тип можуть вплинути на дальший розвиток захворювання; чи має достатньо теоретично обґрунтована концепція постійного доправлення терапевтичного агента до мозку вагомі практичні співвідношення; які ще можуть бути предиктори успіху чи, навпаки, невдачі терапії та появи ускладнень розгорнутого періоду захворювання; чи має вже відома терапія хвороби моно- або ж полімодальну спрямованість і яким чином це може впливати на загальну якість життя пацієнтів?

! За оцінками, у 2005 р. більш ніж 4 млн людей у всьому світі страждали на ХП. До 2030 р. очікується майже подвоєння кількості хворих (між 8,7 та 9,3 млн) (E.R. Dorsey et al., 2007). Така динаміка, очевидно, передбачає зростання навантаження хвороби не тільки на хворих, а й на їх близьких та оточуючих, на суспільство в цілому.

Чому такий складний вплив і така багатогранність проявів? На це питання спробував дати відповідь у першій і, мабуть, ключовій лекції найвідоміший сучасний нейроморфолог світу, **професор Heiko Braak (Університет м. Ульма, Німеччина).**

Назва доповіді «Патологічна анатомія хвороби Паркінсона – як рано це мультисистемне захворювання починається?» вже позиціонує погляд автора на, здавалося б, відому патологію. Питання «коли починається» є предметом розгляду, але положення про «мультисистемний розлад» наразі не піддається жодному сумніву.

Більшість зацікавлених неврологів на клінічній основі починають переконуватись у мультисистемному охопленні нервової системи процесом, який лежить в основі ХП. Вивчаючи хворого, його клінічний спектр розладів, уже неможливо обмежитись лише констатацією звичних рухових порушень. Низка немоторних проявів, властивих цьому захворюванню – починаючи з психоемоційних (депресії, тривоги, когнітивного зниження та деменції) і поведінкових розладів (під час REM-фази сну, синдрому дофамінової дисрегуляції) і закінчуючи тазовою дисфункцією, гіпосмією, диссомніями, кишково-шлунковими розладами та ортостатичною гіпотензією, – не тільки супроводжує розвиток моторного патерну, а й у деяких випадках випереджає моторну маніфестацію. Головне ж полягає в тому, що комплекс немоторних розладів зростаючим каскадом «заповнює» ХП на розвинених та пізніх стадіях, визначаючи переважним чином параметри якості життя пацієнтів. На цих стадіях стає особливо очевидним, що більшість немоторних проявів має недофамінергічний патогенез (хоча виразність їх упродовж доби може мати аналогічний часовий малюнок відповідно моторним флуктуаціям), але важливою рисою кожного з них є автономний, незалежний тренд розвитку. Така собі незалежність зумовлена особливістю розвитку патологічного субстрату в одній із відповідальних систем: ентеральній чи вегетативній периферичній нервовій системі, специфічній нейрохімічній та ін.

Професор H. Braak, автор відомих теорій стадійності хвороби Альцгеймера (1991) та хвороби Паркінсона (2003), навів переконливі морфологічні дані раннього, доклінічного (домоторного) охоплення структур периферичної нервової системи невритом Леві – гістопатологічним процесом, що лежить в основі ХП. Дослідники відзначають у часовій послідовності появу перших морфологічних ознак патології, що надалі переходить на структури центральної нервової системи і генералізується в її межах за чітким сценарієм: послідовно просуваючись від одного утворення до іншого ніби за дорожньою картою.

Останнє є чи не найдивовижнішим: жорстка схема ієрархії структур, що вражаються, і вибірковість їх серед інших у нервовій системі. Перші ознаки невриту Леві можна помітити в нейрональній сітці слизової оболонки кишечнику (постгангліонарні нейрони), у нервовому сплетінні перикарда (прегангліонарні нейрони) та периферичних нейронах нюхової цибулини (H. Braak, K. Del Tredici, 2009). Фактично вражаються сенсорно-вегетативні системи з представництвом у різних органах. Потім процес поширюється в центральному напрямку – до відповідних сегментарних гангліїв і нейронів спинного мозку та стовбура. «Прорив» у центральну нервову систему відбувається на рівні дорзального ядра блукаючого нерва, контролюючого ентеральну нервову систему (як, вочевидь, мав рацію Джеймс Паркінсон, який передбачав суть проблеми з описаним ним розладом саме в ураженні ядер блукаючого нерва).

Вказані морфологічні зміни не можна розглядати як просто доклінічні чи німі в контексті загальної клінічної картини. По-перше, вони можуть проявитись самостійно у вигляді відомих розладів – закрепів, зниження моторики кишечнику. Але внесок у клініку та перспективи хвороби можуть бути значно ширшими – з огляду на фармакокінетику препаратів, насамперед леводопних. Їх усмоктування у верхніх відділах травного тракту може суттєво змінитися за рахунок змін пасажу вмісту кишечнику, а також унаслідок порушень динаміки переходу леводопи з просвіту кишки до крові (процеси в слизовій контролюються субмукозним нервовим сплетінням). Це не тільки впливає на ефективність призначеного лікування, а й може бути суттєвим предиктором раннього розвитку ускладнень терапії (моторних флуктуацій, дискінезій тощо). Тому такі ознаки в структурі синдрому паркінсонізму повинні бути помічені та враховані в побудові стратегії ведення хворих.

Аналогічні ранні зміни були знайдені в симпатичних волокнах, що іннервують міокард (практично повне зникнення активності тирозингідроксилази). Це може мати безпосереднє відношення до розвитку ортостатичної гіпотензії у пацієнтів з ХП на пізніх стадіях захворювання. До речі, обстеження серця за допомогою поглинання радіофармпрепарату MIBG (ізотопне сканування) є доволі недорогим і доступним та, на думку H. Braak, може стати раннім діагностичним інструментом для доклінічного виявлення потенційних хворих.

Останні ж дослідження (2010) демонструють виявлення невриту Леві і в нервових утвореннях слинних залоз. Тому зрозуміло реальне зниження слиновиділення у хворих на розвинутих стадіях (слинотеча зумовлена рідким ковтанням – акінезією).

! Усі наведені приклади, на думку H. Braak, ставлять питання про загальний механізм розповсюдження патологічного процесу: патогенний фактор, ймовірно, здатен проникати у периферичні відділи нервової системи через слизові оболонки і звідти поширюватись у центральні структури мозку.

Тобто існує ретроградний аксональний транспорт патогенного агента та транснейрональне розповсюдження. Ретроградний аксональний транспорт (як механізм) насправді є поширеним явищем у нервовій системі людини. Так поширюється нейротрофічний фактор, а також «незвані гості», наприклад віруси. Є приклади того, як нейротропні віруси, що інокулюються через слизові оболонки кишкового тракту, вже через кілька днів можна знайти в клітинах дорзального ядра блукаючого нерва та в зонах лімбічної системи (амігдалярний комплекс). Правда, патологічний процес за наявності ХП розвивається роками і навіть десятиліттями, що породжує численні спекуляції стосовно дрібних вірусів та пріоноподібних часток. Принаймні, подібний сценарій не протирічить морфологічним змінам і, найголовніше, визначеній послідовності розвитку дегенеративного процесу, його поширенню в каудоростральному напрямку.

Чи мають практичне значення вищезгадані морфологічні факти та теорії? Безумовно, оскільки, по-перше, вони дають підґрунтя для розуміння механізмів виникнення багатьох симптомів – як моторних, так і немоторних. Знання останніх має особливе значення з точки зору їх інтерпретації: помилкове тлумачення симптомів у рамках інших нозологічних сутностей призводить до непотрібної поліпрагмазії, обтяжує перебіг захворювання і погіршує якість життя пацієнта. По-друге, з'ясування послідовності розвитку патологічного процесу і підтвердження ураження периферичних відділів нервової системи на умовно доклінічних (домоторних) стадіях дозволяє сподіватися на появу ранніх діагностичних ознак захворювання (як інструментальних, так і клінічних). Це дасть можливість для пошуку шляхів раннього нейропротекторного лікування, чим найбільше переймається зараз наукова неврологічна спільнота.

Саме цьому нагальному питанню була присвячена аналітична лекція провідного фахівця з ХП **професора Anthony H.V. Schapira**. Завершені на цей момент контрольовані клінічні дослідження, орієнтовані на пошук нейропротекторного ефекту різних видів лікування, на жаль, не дали певного результату. Здається, деяку здатність уповільнювати розвиток захворювання продемонстрували інгібітори МАО, особливо расагилін (клінічні дослідження) та прямі агоністи дофамінових рецепторів (дослідження з праміпексолом, клінічні та інструментальні – ПЕТ-сканування). Але реальні проблеми з дизайном та тривалістю досліджень, відбором пацієнтів і визначенням кінцевих точок для порівняння й аналізу не дозволяють наразі одностайно твердити про нейропротективний ефект діючої терапії. Професор A. Schapira визначив основні нагальні завдання для наукового пошуку в цій царині: якнайшвидше створення адекватних моделей ХП на тваринах, уніфікація дизайну нейропротекторних досліджень і розробка ранніх критеріїв захворювання, можливо, на домоторних стадіях, за рахунок визначення немоторного патерну саме тих хворих, для яких нейропротекторні заходи можуть мати непересічне значення. Визначення цілей, принаймні, повинне привертати увагу лікарів та дослідників до цих ранніх стадій: аналіз проявів, коморбідних станів може підказати напрямок дальших досліджень.

Коментуючи наведене, слід звернути увагу на цікавий факт: майже всі дослідження, в яких так чи інакше визначався ефект нейропротекції (дійсний чи вірогідно артефактний), позначені досягненням позитивного моторного результату. Це відноситься і до застосування леводопи на ранніх стадіях захворювання (ELLDOPA Study). Слід зазначити, що ефект нейропротекції – деякого уповільнення темпу розвитку захворювання – виявився дозозалежним. Можна передбачити, що компенсація рухових порушень може мати нейропротекторну властивість – якщо не на рівні окремих клітин, то на рівні цілої системи організації рухів, функція якої залежить від рівня насиченості нейрональних сіток смугастого тіла дофаміновим потенціалом. Останні дослідження на моделях (тваринних) демонструють, що спрямоване збільшення рухової активності підвищує продукцію нейронами та глією нейротрофічних факторів і таким чином опосередковано має нейропротекторну дію. Отже, надання хворому найкращої можливості до збільшення рухової активності (максимальне зменшення акінезії та ригідності, як і вплив на емоційний компонент хвороби – апатію та зниження мотивації тощо) може мати самостійне перспективне значення. І рекомендація до інтенсифікації терапії вже на ранніх стадіях має досить прийнятне обґрунтування, не кажучи вже про те, що активна мінімізація симптомів хвороби суттєво позначається на якості повсякденного життя хворого, включаючи його соціальну реадаптацію.

Концепція тривалої дофамінергічної стимуляції була детально висвітлена профессором Peter Jenner з Лондона, відомим неврологом та нейрофармакологом, одним з авторів гіпотези про причини виникнення терапевтичних ускладнень у разі ХП. Ця гіпотеза є домінуючим поясненням розвитку феноменів виснаження, включення/виключення та дискінезій. На початкових стадіях захворювання компенсуюча леводопна терапія ефективна незалежно від часу та частоти прийомів препарату, ефект є тривалим – за рахунок утилізації леводопи нейронами чорної субстанції, що залишились працездатними, та збережених стріарних терміналів, у яких ще працює механізм контролю вивільнення дофаміну в синаптичну щілину (зворотний пресинаптичний контроль). Але на більш розвинених стадіях захворювання кількість нігростріарних терміналів швидко зменшується, і ефективний контроль синаптичного вивільнення дофаміну вже неможливий. До того ж леводопу, як передбачається, починають утилізувати і гліальні клітини стріатуму і недофамінергічні нейрони (в ситуації постійного навантаження леводопою проходить адаптивна перебудова клітинного метаболізму). Цей процес не керований пресинаптичними механізмами, а дозозалежний від поточної концентрації леводопи у плазмі крові. Оскільки леводопа має короткий період напіввиведення – 1,5-2 год, то поступово розвивається весь комплекс ускладнень – від виснаження до дискінезій.

Гіпотеза певної мірою пояснює основні клінічні факти. Можна допустити, що поява ускладнень може свідчити про морфологічну стадію захворювання, принаймні, про резерв нігральних нейронів, що залишились працездатними. Очевидно, що практичним висновком є рекомендація дотримуватись постійної стимуляції дофамінових рецепторів і започаткувати такий підхід якомога раніше впродовж перебігу захворювання. Це забезпечується раннім та тривалим призначенням прямих агоністів дофамінових рецепторів. Більше того, незважаючи на їх задовільні фармакокінетичний та фармакодинамічний профілі (від 6 до 8 та 12 год, наприклад, для праміпексолу), перспективним є застосування лікарських форм для вживання 1 раз на добу.

Результатам клінічних випробувань препаратів однократного прийому з 24-годинною дією (праміпексол у новій формі) були присвячені аналітичні лекції **професорів Werner Poewe (Австрія) та Yoshikuni Mizuno (Японія)**. До речі, у цих перспективних міжнародних дослідженнях брали участь і українські центри. Висновки полягають у тому, що за кінцевим результатом трикратний та однократний прийом праміпексолу є рівнозначним, як і за профілями безпеки та побічними ефектами. В чому ж тоді полягає перевага нового підходу?

Припускають, що препарати пролонгованої дії здатні віддаляти появу моторних коливань (хоча спеціально це питання ще не перевірялось). Але один із аспектів лікування хворих на ХП привернув увагу із зовсім незвичного боку – з точки зору впливу режиму лікування на розвиток ускладнень.

Відомий своїми оригінальними поглядами та ідеями **професор Барселонського університету Eduardo Tolosa** цього разу сформулював цікаве припущення: чи має відношення до розвитку медикаментозних ускладнень дисциплінованість пацієнтів? Насправді лікар, зважаючи на стан пацієнта та численні додаткові фактори, які він вважає важливими для кінцевого результату, призначає лікування, точно вказуючи не тільки дозування, а й часовий графік прийому препаратів, погоджуючи останній з прийомом їжі (що має важливе фармакокінетичне значення) та ін. Але пацієнт може порушувати призначений графік, вносячи додаткову дисритмію у стимуляцію рецепторів, про що йшлося вище.

Професор Eduardo Tolosa наводить результати спеціальних контрольованих досліджень, які демонструють досить низький рівень прихильності пацієнтів до терапії та рекомендацій лікаря. Близько 20% пацієнтів протягом тижня щонайменше раз пропускають прийом препарату, а 80% хворих порушують часовий графік прийому. Ці вражаючі цифри можуть свідчити про можливий внесок фактора прихильності пацієнта до лікування (англ. compliance або adherence) у розвиток ускладнень – моторних флуктуацій та ін.

! На прихильність здебільшого впливають депресія, когнітивні порушення та наявність коморбідних соматичних захворювань і, як не дивно, молодий вік хворих. Дуже важливі фактори – кількість ліків, які приймає пацієнт, та кількість прийомів, складність графіка, якого треба дотримуватись, тому прийом препаратів з 24-годинною дією є перспективним і з цієї точки зору.

Практичний аспект низького рівня прихильності хворих до призначень лікаря полягає ще й у тому, що ця проблема має бути під постійною увагою спеціаліста. Справа не в недовірі до хворого як такій. Але спеціальний акцент до питання може, по-перше, підвищити комплаєнс і, по-друге, виконувати функції тонкого діагностичного інструменту, рано та точно вказувати на проблеми, зокрема, з настроєм чи мотивацією, когнітивною сферою тощо. До того ж увага до предмету діагностує та коригує рівень соціальної підтримки хворого, перерозподіл відповідальності та контролю.

Останні згадані компоненти ХП – немоторні прояви, такі як депресія, біль, когнітивне зниження та ін., – були предметом розгляду в лекціях **професорів Heinz Reichmann (Германія) та Paolo Barone (Італія)**. Встановлено, що їх внесок у загальну якість життя пацієнтів може переважати моторний дефіцит. Особливо це відчувається на розвинених стадіях захворювання, з появою моторних флуктуацій. Самі флуктуації не є чисто моторними: їх емоційний компонент аж до нападів глибокої тривоги, паніки та депресії у стані виключення важко переноситься хворими, часто відсуваючи на другий план моторні порушення. На жаль, увага з боку лікарів до цього аспекту хвороби залишається вкрай низькою. А звідси – незадовільний загальний результат лікування.

! Наголошується, що стратегія тривалого дофамінового стимулювання (прямі агоністи) і тут має незаперечні переваги, зменшуючи глибину флуктуацій та супутні сенсорні та емоційні прояви. Окрім того, багатьма дослідженнями доведено, що праміпексол має певний антидепресивний вплив. Таким чином, можна досягти комплексного результату із застосуванням мінімальної кількості препаратів за рахунок плюрипотентної дії.

Як підсумок варто відмітити: проведений форум надав досить переконливі докази того, що фундаментальні дослідження проблеми ХП мають реальні практичні виходи. Хворобу сьогодні потрібно розглядати як багатогранне ураження нервової системи, мультисистемне як з морфологічної, так і з клінічної точки зору. Одночасно слід зазначити, що сучасні підходи до лікування, обґрунтовані з теоретичних позицій та підтверджені практично, мають достатню потужність і можуть забезпечити очевидний ефект і покращення якості життя пацієнтів у багатьох аспектах захворювання. А нові перспективи продовжують відкриватись...

Наш сайт www.health-ua.com В среднем более 8000 посещений в день* • Архив «Медичної газети «Здоров'я України» с 2003 года *http://top.bigmir.net/report/58476