

Открывая новые возможности терапии болезни Паркинсона

Продолжение. Начало на стр. 8.



преимущественно в вечернее время, когда пациент находится в закрытом помещении. Во время галлюцинаций сознание сохранено. Типичный вариант галлюцинации — эффект присутствия кого-то в помещении (сбоку или сзади), который не сопровождается негативными эмоциями. При тщательном и корректном расспросе пациент может подтвердить, что испытывал эффект присутствия. Подобные нарушения являются предиктором появления или усиления галлюцинаций в ответ на назначение препаратов класса АДР, особенно у пациентов пожилого возраста, что диктует необходимость их своевременного выявления для решения вопроса об изменении схемы терапии.



Доктор медицинских наук, профессор Татьяна Николаевна Слободина (Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика) рассмотрела проблему недостаточной приверженности пациентов к терапии.

Около 50% больных БП в течение недели пропускают хотя бы один прием противопаркинсонических препаратов (Grosset K.A. et al., 2005), а более 20% пациентов пропускают три и более доз лекарств (Leopold N.A., 2004). Выделены основные причины несоблюдения режима приема препаратов, особенно актуальные для больных пожилого возраста:

- наличие других заболеваний и необходимость приема большого количества лекарственных средств;
- назначение нескольких противопаркинсонических препаратов с разными режимами приема;
- необходимость принимать препараты чаще, чем один раз в день;
- развитие побочных эффектов;
- отсутствие доверительных, партнерских отношений с врачом;
- депрессия и когнитивные нарушения;
- демографические и экономические причины.

Больные с депрессией — это особая категория, они в три раза чаще нарушают режим терапии (DiMatteo M.R., 2000), часто не верят в эффективность назначенных препаратов и испытывают страх перед побочными эффектами.

Вследствие несоблюдения режима приема противопаркинсонических препаратов у пожилых пациентов появляются двигательные флуктуации, ограничивается самостоятельность, повышается риск падений, травм и госпитализаций, к двигательным симптомам БП присоединяются поведенческие и психиатрические проблемы. У молодых

больных нарушения приема препаратов ведут к раннему появлению неконтролируемых флуктуаций и дискинезий, присоединению депрессии и ускорению прогрессирования БП.

По данным многоцентрового европейского исследования, в котором изучались причины недостаточного соблюдения режима лечения больными БП (Grosset D. et al., 2009), уровень приверженности был значительно выше при использовании препаратов, которые необходимо принимать один раз в сутки, по сравнению с лекарственными средствами, которые принимаются чаще одного раза в сутки.

Прамипексол замедленного высвобождения обеспечивает удобство применения (прием один раз в сутки), что повышает приверженность к терапии и приближает ее эффективность к ожиданиям врача и пациента. В многоцентровых исследованиях новая лекарственная форма Мирапекса продемонстрировала высокую надежность контроля симптомов БП, хорошую переносимость и безопасность. По сравнению с традиционной формой на фоне приема препарата Мирапекс ПД минимизировались побочные эффекты, связанные с пульсирующей стимуляцией ДР (ортостатическая гипотензия, дневная сонливость, поведенческие нарушения). Кроме того, Мирапекс ПД позволяет более эффективно предотвращать или облегчать уже развившиеся двигательные флуктуации.

По завершении лекционной части конференции был проведен интерактивный опрос участников, в ходе которого врачи отвечали на вопросы по практическим аспектам применения новой формы препарата Мирапекс. Результаты опроса отразили высокий процент усвоения новой информации, полученной из лекций ведущих специалистов, и готовность врачей применять Мирапекс ПД на практике.

Кандидат медицинских наук Людмила Викторовна Федоришин (Львовский областной научно-практический центр нарушений экстрапирамидной системы) представила несколько клинических случаев, которые наглядно проиллюстрировали рассмотренные в лекциях аспекты диагностики и выбора терапии, а также возможности применения препарата Мирапекс в схемах лечения больных БП разного возраста.

Резюмируя основные мысли, прозвучавшие в ходе конференции, следует отметить, что пролонгированная форма прамипексола Мирапекс ПД открывает новые возможности для улучшения результатов лечения украинских пациентов с БП за счет очевидных и доказанных в клинических исследованиях преимуществ. Однократный прием Мирапекса ПД повышает приверженность пациентов к терапии. Более равномерная по сравнению с АДР быстрого действия дофаминергическая стимуляция экстрапирамидных структур в течение суток согласуется с общепризнанной концепцией улучшения контроля моторных и немоторных симптомов БП и повышения качества жизни больных.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



В.М. Школьник, д.м.н., профессор; **А.И. Кальбус**, **А.Н. Бараненко**, **В.И. Пашковский**, Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова; **к.м.н., кафедра О.В. Фурман**

Рассеянный склероз: современные

В последнее воскресенье мая в мире традиционно отмечается **Международный день рассеянного склероза (РС)**. 28 мая 2012 года по инициативе профессора **В.М. Школьника** на кафедре неврологии и офтальмологии Днепропетровской медицинской академии и областного центра рассеянного склероза (неврологическое отделение № 1 Днепропетровской областной больницы им. И.И. Мечникова) прошел День рассеянного склероза. Это мероприятие было организовано в виде семинара, на который были приглашены неврологи, занимающиеся данной проблемой, радиологи (специалисты по МРТ), реабилитологи. Специалисты могли не только обсудить между собой практические вопросы, но и прослушать ряд докладов, касающихся актуальных вопросов лечения и диагностики РС. Мы представляем основные положения докладов в виде статьи.

Рассеянный склероз — актуальная проблема современной неврологии ввиду высокой заболеваемости, широкой распространенности, значительной инвалидизации пациентов преимущественно молодого (трудоспособного) возраста. В последние десятилетия заболеваемость и распространенность указанной нозологии растут и в нашей стране. Так, в 1999 году распространенность РС в Украине составляла 41,12 случая на 100 тыс. населения, в 2005 — 48,4 случая, а в 2010 — более 50. Заболеваемость за последние 10 лет выросла более чем в 2,5 раза. Столь высокие темпы роста объясняются также и улучшением диагностических возможностей. Практически во всех областях Украины есть аппараты МРТ, их количество постоянно увеличивается. Все шире представлены аппараты с высоким магнитным полем (более 1 Теслы), ведь согласно рекомендациям

Европейской федерации неврологических сообществ минимальное напряжение магнитного поля для визуализации головного мозга должно быть не менее 1 Теслы. Кроме того, повысилась распространенность неврологов, семейных врачей касательно данной проблемы.

Для постановки диагноза РС в настоящее время наиболее широко используют критерии McDonald 2010 года (Polman et al., 2011) (табл.).

После постановки диагноза следует провести беседу с самим пациентом, его родными. Нужно рассказать, в чем суть заболевания, объяснить современные лечебные возможности.

Современная концепция лечения РС включает три компонента:

- лечение обострения (атаки);
- терапия, модифицирующая течение заболевания;
- симптоматическое лечение.

Таблица. Критерии диагностики рассеянного склероза McDonald (2010)

Основные признаки	Дополнительные данные
Два или более обострений, клинические проявления двух и более очагов	Не требуется никаких дополнительных данных (если проводится МРТ, данные не должны исключать РС)
Два и более обострений, объективные данные о наличии одного очага	«Диссеминация в месте», доказанная с помощью критериев: <ul style="list-style-type: none"> • Один или более T2-очагов при МРТ в двух из четырех областей, типично поражающихся при РС: перивентрикулярно, юкстакортикально, инфратенториально, в спинном мозге или • Ожидание второго обострения, вовлекающего другую область ЦНС
Одно обострение и объективные признаки двух и более очагов	«Диссеминация во времени», доказанная с помощью критериев: <ul style="list-style-type: none"> • Одновременное наличие на МРТ бессимптомных очагов усиления контрастом гадолинием и неконтрастируемых очагов в любое время или • Появление новых T2- и/или контрастируемых гадолинием очагов на повторных МРТ независимо от периода заболевания, в который была сделана первая МРТ или • Ожидание повторного обострения
Одно обострение, клинические данные о наличии одного очага (моносимптомное проявление, клинически изолированный синдром)	Подтверждение «Диссеминации в месте» и «Диссеминации во времени» <ul style="list-style-type: none"> Для подтверждения «Диссеминации в месте»: <ul style="list-style-type: none"> • Один или более T2-очагов при МРТ в двух из четырех областей, типично поражающихся при РС: перивентрикулярно, юкстакортикально, инфратенториально, в спинном мозге или • Ожидание второго обострения, вовлекающего другую область ЦНС Для подтверждения «Диссеминации во времени»: <ul style="list-style-type: none"> • Одновременное наличие бессимптомных очагов усиления контрастом гадолинием и неконтрастируемых очагов в любое время или • Появление новых T2- и/или контрастируемых гадолинием очагов на повторных МРТ независимо от того, была ли сделана первая МРТ во время обострения или ремиссии или • Ожидание второго обострения
Постепенное прогрессирование неврологических симптомов, подозрительных на РС (первично-прогрессирующий тип)	Прогрессирование болезни в течение года (ретроспективно или проспективно) и наличие двух из трех следующих критериев: <ul style="list-style-type: none"> • Доказательство «Диссеминации в пространстве» в головном мозге, то есть обнаружение одного или более T2-очагов при МРТ головного мозга в типичных для РС регионах (перивентрикулярно, юкстакортикально или инфратенториально) • Доказательство «Диссеминации в пространстве» в спинном мозге, то есть обнаружение двух или более T2-очагов при МРТ спинного мозга • Положительные данные анализа цереброспинальной жидкости (обнаружение олигоклональных полос иммуноглобулинов G при изоэлектрическом фокусировании и/или повышенный индекс IgG)

Бараненко, И. Мечникова; к.м.н., кафедра неврологии и офтальмологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия»;
О.В. Фурманова, городская больница № 5, г. Днепропетровск

Современные подходы к диагностике и лечению

Для лечения обострений в настоящее время в большинстве развитых стран используют метилпреднизолон в виде пульс-терапии: по 1000 мг внутривенно капельно ежедневно в течение 3-5 дней. Дискутабельной остается целесообразность применения пероральных форм глюкокортикоидов после пульс-терапии. На наш взгляд, применение пероральных форм кортикостероидов имеет смысл при выраженных атаках (при недостаточной эффективности пульс-терапии, затяжных или частых обострениях). При этом не следует использовать глюкокортикоиды более 14-21 дня.

Следует отметить, что согласно рекомендациям Американской академии неврологии при выраженных обострениях РС наряду с пульс-терапией можно использовать плазмаферез (4-6 сеансов). Применять иммуноглобулин внутривенно при атаках нецелесообразно.

Основным лечением РС следует считать модифицирующую терапию. Первый препарат для данного вида лечения был представлен в 1993 году — интерферон β. Именно с этого времени представления о РС кардинально изменились — данная болезнь перестала быть приговором, а количество исследований новых препаратов для лечения РС стало увеличиваться в геометрической прогрессии.

По современным представлениям, суть модифицирующего лечения сводится к супрессии аутоиммунного процесса, лежащего в основе патогенеза РС. Ряд клинических исследований продемонстрировал высокую эффективность данного вида лечения на ранних стадиях, которая уменьшается при наступлении фазы вторичного прогрессирования. Это связано с уменьшением воспалительного процесса (аутоиммунной природы) во время заболевания с одной стороны, а также нарастанием процессов нейродегенерации — с другой.

В настоящее время к препаратам первой линии лечения РС в Европе относят интерфероны β и глатирамера ацетат.

Механизм действия интерферонов β до сих пор остается до конца не изученным. Применение данной группы препаратов началось в эру, когда РС связывали с вирусной этиологией. Несмотря на большое количество исследований, с того времени механизм их действия так и остается не до конца понятным.

Интерфероны β относят к иммуномодуляторам ввиду спектра их действия — влияние на антиген-презентацию, пролиферацию Т-клеток, экспрессию цитокинов и хемокинов.

Интерфероны β в Европейском Союзе утверждены для применения при клинически изолированном синдроме, рецидивирующе-ремиттирующем и вторично-прогрессирующем РС.

Все препараты ряда интерферонов β доказали эффективность в ходе клинических исследований — при их применении значительно уменьшается частота обострений, замедляется прогрессирование неврологического дефицита (по шкале EDSS).

К побочным действиям интерферонов β относятся: гриппоподобный синдром, который регистрируется у большой

части пациентов, у некоторых он достигает значительной степени; местные реакции (в месте введения); лейкопения; повышение печеночных ферментов. Следует особо подчеркнуть, что мониторинг печеночных ферментов и числа лейкоцитов должен проводиться у всех пациентов, принимающих данную терапию.

К настоящему времени установлено, что интерфероны β не имеют тератогенного эффекта (анализ данных зарегистрированных беременностей у женщин, которые принимали интерфероны β), в то же время отмечается повышение риска спонтанных аборт.

Интерфероны β обладают иммуногенностью: в ряде исследований было показано, что у пациентов могут вырабатываться нейтрализующие антитела (к молекулам интерферона). Их взаимодействие с молекулами интерферонов нивелирует биологические эффекты последних. Это приводит к снижению эффективности лечения. Более того, нейтрализующие антитела могут вступать в перекрестные реакции, а значит, для пациентов, у которых они выявляются, применять интерфероны β в дальнейшем не рекомендуется.

По современным данным, нейтрализующие антитела выявляются у 5-10% принимающих интерферон β1а и у 15-30% тех, кто применяет интерферон β1b.

К препаратам первой линии также относится глатирамера ацетат, который применяется ежедневно подкожно. В состав препарата входит пул из четырех аминокислот — тирозина, глутамата, аланина, лизина. Изначально данный препарат был синтезирован для имитации энцефалитогенных свойств основного белка миелина. В то же время в ряде экспериментальных исследований было показано, что глатирамера ацетат влияет на дифференциацию Т-клеток. Данный препарат одобрен для лечения рецидивирующе-ремиттирующего РС, клинически изолированного синдрома. При его использовании отмечается уменьшение частоты атак на 29%, а также значительное уменьшение числа активных очагов демиелинизации по данным МРТ.

В целом глатирамер хорошо переносится, необходимости в постоянном мониторинге лабораторных показателей при его применении нет. К основным побочным явлениям относят местные реакции в местах введения, аллергические реакции немедленного типа (после инъекции). Довольно часто отмечаются липодистрофии в местах инъекций при длительном использовании глатирамера ацетата, что может приводить к физическому и психологическому дискомфорту пациентов.

При прямых сравнительных исследованиях глатирамера ацетата и интерферонов β не было показано различий в частоте атак, в то же время при оценке ряда вторичных исходов по результатам МРТ интерфероны показали некоторые преимущества.

Новой эрой в исследованиях и лечении РС стало использование моноклональных антител.

Первым препаратом из этой группы, одобренным в странах Западной Европы и США, стал натализумаб. Действие

препарата направлено на блокаду антигена VLA-4, что приводит к ингибированию миграции лимфоцитов через гематоэнцефалический барьер в ЦНС. В исследовании AFFIRM было показано, что применение натализумаба в дозе 300 мг внутривенно 1 раз в 4 недели приводит к снижению частоты атак на 68% и снижению прогрессирования инвалидизации в течение двух лет на 42%.

Следует отметить, что, несмотря на такие воодушевляющие результаты, применение натализумаба связано с риском развития прогрессирующей мультифокальной энцефалопатии (ПМЛ), инфекционных осложнений. ПМЛ развивается в результате активации оппортунистической инфекции — полиомавируса JC. Указанный вирус поражает олигодендроциты, что приводит к демиелинизации в ЦНС. В настоящее время установлено, что до 50-60% больных РС являются носителями JC, который обычно приобретает в детском или подростковом возрасте. ПМЛ приводит к грубой инвалидизации, нередко — к смерти. Частота развития ПМЛ среди пациентов, принимающих натализумаб, составляет 1,31 на 1000 человек.

К другим побочным явлениям натализумаба относят инфузионные реакции, легкий лимфоцитоз, гепатотоксичность (пациентам проводят мониторинг уровня печеночных ферментов).

Учитывая профиль безопасности натализумаба, его назначают пациентам с высокой активностью рецидивирующе-ремиттирующего РС, применение базисной терапии у которых оказалось неэффективным.

К препаратам второй линии также относится митоксантрон — препарат, который изначально разрабатывался как противоопухолевое средство. В основе механизма его действия лежит уменьшение пролиферации лимфоцитов. В исследовании MIMS было показано уменьшение прогрессирования инвалидизации и частоты атак у пациентов с высокоактивным течением рецидивирующе-ремиттирующего РС. Учитывая результаты данного исследования, митоксантрон был одобрен в США и во многих европейских странах для лечения рецидивирующе-ремиттирующего РС (высокоактивные формы), прогрессирующего РС с обострениями, вторично-прогрессирующего РС. Митоксантрон применяют в дозе 12 мг/м² раз в 3 месяца. Дозу следует корректировать по ходу лечения с учетом наименьшего количества лейкоцитов после предыдущего курса лечения (целевые показатели лейкоцитов в периферической крови — 2000-3000×10³/л).

Кумулятивная доза митоксантрона для каждого конкретного пациента не должна превышать 100-140 мг/м², учитывая потенциальную кардиотоксичность.

К другим побочным эффектам митоксантрона относятся лейкопения (обусловленная лечением), тошнота, рвота, алоpecia, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводительной системы, аменорея, бесплодие (как женское, так и мужское). Применение данного препарата строго запрещено при беременности.



В.М. Школьник



А.И. Кальбус

Первым пероральным препаратом для лечения РС стал финголимод — препарат, который применяется для лечения рецидивирующе-ремиттирующего РС (одобрен в качестве базисной терапии в США и для лечения лишь высокоактивных форм в качестве терапии второй линии — в Европе). Препарат доступен в виде капсул по 0,5 г, его принимают один раз в день. Эффекты финголимода опосредованы влиянием на сфингозин-1-фосфатные рецепторы. В результате приема препарата отмечается уменьшение Т-клеток CD4+, В-клеток в периферической крови и ликворе.

К побочным эффектам относят инфекционные осложнения (varicella zoster virus, herpes simplex virus), инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводительной системы, брадикардию, АВ-блокады, гипертензию, повышение уровня печеночных ферментов, отек зрительных нервов.

Пероральные формы кладрибина используются более 15 лет для лечения злокачественных болезней крови и аутоиммунных заболеваний. К побочным явлениям относятся лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения, инфекционные осложнения. Пероральные формы кладрибина были одобрены для лечения рецидивирующе-ремиттирующего РС в России и Австралии. В странах Европейского Союза и в США данный препарат не был одобрен для лечения РС.

В ближайшем будущем ожидается окончание клинических исследований по изучению эффективности и безопасности терифлуномида, лаквинимида, даклизумаба для лечения рецидивирующе-ремиттирующего РС.

Продолжается исследование окрелизумаба для лечения вторично- и первично-прогрессирующего РС.

Закончена II фаза исследования офатумаба для лечения рецидивирующе-ремиттирующего РС.

Таким образом, на сегодняшний день четко сформирована концепция лечения РС. К сожалению, не все препараты доступны больным в Украине, а их стоимость ограничивает их применение. В то же время благодаря существованию государственной программы по лечению РС часть больных получает адекватную современную терапию. Количество клинических исследований новых препаратов по лечению РС воодушевляет. Учитывая темпы развития неврологии за последние два десятилетия, вероятно, в скором будущем РС перестанет быть столь грозным заболеванием, а пациенты обретут возможность жить полноценной жизнью.