

Т.Н. Слободин, д.м.н., профессор, кафедра неврологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

XVI Международный конгресс «Болезнь Паркинсона и двигательные расстройства»

17-21 июня 2012 года в Дублине (Ирландия) состоялся 16-й Международный конгресс «Болезнь Паркинсона и двигательные расстройства» – событие, которое трудно переоценить по важности для специалистов в этой области. Из украинских неврологов конгресс посетили автор сборника, Ю.И. Головченко, Я.Е. Саноцкий, С.П. Московко, И.В. Богданова, И.Б. Пипенина, А.Н. Черкез.

Мечта о реальной нейропротекции по-прежнему не покидает научный мир, несмотря на то что происхождение нейродегенеративных заболеваний остается загадкой. На сегодняшний день известно только о последствиях «мины замедленного действия», запустившей цепную реакцию клонирования немых свидетелей этого процесса (телец Леви, амилоидных бляшек, фибриллярных клубков), а также патологические иммунные изменения в окружающей нейроны глии, что по законам обратной связи ускоряет процесс неуклонной их гибели. В ознаменование этой мечты первым докладом конгресса было выступление нью-йоркского профессора W. Olanow о возможности использования нейропротекторных ресурсов нейротрофических факторов всех семейств. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* нейротрофические факторы способствовали усилению роста дофаминергических нейронов, их защите от влияния токсических факторов (в частности, токсина MPTP), повышению функционирования нейронов черной субстанции у пожилых животных, а также восстановлению функционирования поврежденных нейронов. Такие обнадеживающие результаты экспериментальных исследований наталкивают на технические сложности доставки нейротрофических факторов при лечении больных болезнью Паркинсона (БП) из-за непроницаемости гематоэнцефалического барьера для них, а также на теоретически возможный риск развития опухолей. Были сделаны успешные попытки интравентрикулярной доставки GDNF, а также прямых инфузий в скорлупу с улучшением двигательной активности на 39% (по шкале UPDRS). Умеренное увеличение захвата дофамина на позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) было выявлено после введения GDNF в полосатое тело. При этом обратной стороной медали явилась мозжечковая дегенерация, выработка антител, сложности доставки, ограниченные представления о необходимых дозах введения этих факторов в мозг.

Очевидно, отсутствие положительных результатов при доставке нейротрофических факторов в скорлупу было связано с дегенерацией путей между ней и черной субстанцией, что позволило сделать вывод о необходимости инфузий непосредственно в черную субстанцию. Ограничения этих методов связаны с необходимостью сложных нейрохирургических вмешательств, развитием аутоиммунных реакций, опухолей, отсутствием эффективности в отношении недофаминергических проявлений БП, не контролируемые нейротрофическими реакциями.

Поиск альтернативных подходов, направленных на активность нейротрофических факторов, подводит к необходимости пероральных средств, способных активировать их синтез. Так как сами нейротрофические факторы являются протеинами, они не могут быть использованы в пероральной форме из-за расщепления желудочными и кишечными ферментами. Нейротрофические факторы могут способствовать созреванию новых или восстановлению поврежденных нейронов, только будучи доставленными непосредственно в мозг или синтезированными им самим.

В своем докладе W. Olanow представил результаты II фазы рандомизированного плацебо-контролируемого мультицентрового исследования (CONFIDENT-PD) с использованием нового препарата для перорального использования Cogape, способного стимулировать высвобождение глиального (GDNF) и мозгового (BDNF) нейротрофических факторов. В предклинических моделях БП Cогape восстанавливал сниженные уровни нейротрофических факторов и потерю дофаминергических нейронов. Клинический профиль

Cogape предполагает улучшение как двигательных, так и немоторных симптомов БП, влияние Cогape на возвращение поврежденных нейронов в функциональное состояние и замедление прогрессирования заболевания при уже установленном диагнозе БП. Кроме того, было выявлено уменьшение побочных эффектов и усиление эффективности леводопы при их сочетанном назначении. Этот эффект был особенно отчетливо обозначен у больных с тяжелым течением заболевания. Окончание данного исследования планируется на февраль 2013 года.

Доклад D. Grosset (г. Глазго, Великобритания) «Улучшая дофаминергическую терапию. По-прежнему стегать загнанную лошадь?» был посвящен современным средствам лечения БП, а именно тактике повышения доставки дофамина на основе фармакологических механизмов превращения леводопы в дофамин, так как леводопа продолжает оставаться самым эффективным средством при БП. Блокирование ДОФА-декарбоксилазы на периферии осуществляется с помощью карбидопы и бензеразида, входящих в состав леводопасодержащих препаратов и повышающих биодоступность леводопы. Принцип механизма действия других основных противопаркинсонических препаратов ингибиторов – MAO-B (селегилина и расагилина), ингибиторов катехол-О-метил-трансферазы (энтакапона, небикапона) – заключается в блокировании ферментов, разрушающих дофамин на периферии или в полосатом теле.

При наибольшей эффективности во время лечения БП, прием леводопы, тем не менее, является причиной появления двигательных флюктуаций и дискинезий из-за колебания ее концентрации в плазме крови и пульсирующей стимуляции дофаминовых рецепторов полосатого тела. В связи с этим основной задачей становится модификация форм леводопы для достижения стабильной плазменной концентрации дофамина, или идея непрерывной стимуляции дофаминовых рецепторов. С целью снижения двигательных осложнений леводопы появились новые ее формы – замедленного высвобождения, растворимые формы, двойного высвобождения – немедленного и замедленного, а также наиболее эффективная для предотвращения флюктуаций и дискинезий – форма непрерывной доставки интрадурального геля леводопы.

Появление дофаминовых агонистов, препаратов, не имеющих непосредственной связи с метаболизмом дофамина, но снижающих биотрансформацию леводопы в дофамин, сыграло существенную роль в снижении леводопавывзванных двигательных флюктуаций. Это в первую очередь касается апоморфина и агонистов замедленного высвобождения.

Выбор противопаркинсонических препаратов зависит от длительности заболевания, индивидуальных особенностей, что и определяет начало лечения леводопой или другими средствами. Основной вывод доклада: препараты леводопы должны назначаться в минимально эффективных дозах, по возможности с добавлением других противопаркинсонических препаратов, с учетом их побочных эффектов.

M. Schwarzschild в своем докладе «Новые подходы в лечении БП. Надежда или очковитательство?» говорит о том, что 50-летний период использования леводопы для лечения БП создает мотивацию к поиску новых недофаминергических препаратов. Это связано с побочными эффектами леводопасодержащей терапии в виде двигательных флюктуаций и дискинезий, появление которых определяет вступление заболевания в позднюю стадию (двигательных осложнений). Кроме того, поиски новых направлений обусловлены проявлениями БП

недофаминергического происхождения (нарушениями равновесия, когнитивными и вегетативными расстройствами).

Потенциальными направлениями в новых поисках являются глутаматные, серотонинергические, каннабиноидные, адренергические, аденозиновые мишени. В настоящее время особое внимание уделяется A_{2a}-аденозиновым рецепторам полосатого тела, являющимся составной частью нейронных кругов, вовлеченных в двигательный контроль. В норме они опосредуют ГАМК-проекции полосатого тела к бледному шару, усиленные при БП из-за ослабления дофаминовых влияний на полосатое тело из области черной субстанции.

Антагонисты A_{2a}-аденозиновых рецепторов (кофеин и препараты с подобным действием) не только уменьшают двигательный дефицит, но и обладают нейропротекторным действием, замедляя гибель нейронов при БП. Они способны также предотвращать развитие дискинезий и уменьшать их при появлении. В лаборатории Schwarzschild и Young выявили выраженный противопаркинсонический синергический эффект при сочетанном блокировании A_{2a}-аденозиновых и mGlu5-глутаматных рецепторов. Эти данные позволяют выйти за рамки заместительной терапии при БП в область системной биологии, нацеленной на всю гамму синергических изменений, возникающих при выходе из строя хотя бы одного звена во взаимосвязанных кругах, ответственных за контроль сложных поведенческих актов, в которых двигательный контроль является лишь составной частью.

К сожалению, не все состояния при БП поддаются медикаментозному воздействию. Особенно это касается тяжелых двигательных флюктуаций и дискинезий, когда увеличение разовой дозы леводопы уже не приводит к продлению периода «включения», который, если и наступает, то сопровождается мучительными и грубо нарушающими повседневную активность дискинезиями. Именно эти пациенты являются кандидатами для хирургического вмешательства с помощью глубокой мозговой стимуляции (DBS), которую начали применять в Украине в институте нейрохирургии. Выбору регионов-мишеней при DBS был посвящен доклад K. Follet (г. Сан-Франциско, США). Выбор заключается между субталамическим ядром (STN) и медиальным ядром бледного шара (GPi). В докладе акцент был сделан на сравнение побочных эффектов при различных подходах. Не вызывает сомнения, что STN-DBS наиболее эффективно снижает ригидность при БП, а влияние на удлинение времени «включения» одинаково при STN-DBS и GPi-DBS. Оценка влияния на качество жизни дала противоречивые результаты при сравнении этих двух подходов. Однако побочные эффекты, связанные с появлением галлюцинаций, апатии, когнитивного снижения, особенно беглости речи, были более выражены при STN-DBS. Необходимость снижения дозы противопаркинсонических препаратов была более выражена при STN-DBS. Основные проблемы связаны с нарушением равновесия и походки, которые могут прогрессировать с течением времени после операции, причем наиболее отчетливо это отмечается при подтипе БП, связанном с нарушением равновесия и походки (PIGD-фенотип БП). В дискуссии к докладу были сделаны предположения о влиянии STN-DBS и GPi-DBS на педункулопонтинное ядро (PpN). Воздействие на PpN, являющееся стволовым локомоторным центром, остается в стадии исследований, однако воздействие с помощью DBS именно на него способно улучшить осанку, походку, влиять на застывания, акинезию. Не исключены в дальнейшем влияния на несколько ядер для



нивелирования большей гаммы проявлений БП. В заключение был сделан вывод о лучшем влиянии на ригидность и необходимость снижения противопаркинсонических препаратов при STN-DBS, а при наличии когнитивных и постуральных нарушений – предпочтение отдается GPi-DBS. В Украине в настоящее время используется только STN-DBS, поэтому отбор пациентов для оперативного вмешательства является одной из важнейших задач для исключения возможных нейропсихиатрических и постуральных проявлений.

Возможностям DBS при когнитивном снижении посвящен доклад E. Eskandar (г. Бостон, США), хотя он имеет более теоретическое значение и пока не внедрен в практику. Представлены попытки воздействия на вентральные отделы хвостатого ядра и прилежащее ядро с целью улучшения обучения, на гипоталамус/свод – при патологическом ожирении, на гиппокамп при болезни Альцгеймера (БА), на энторинальную область – для улучшения памяти. Был поставлен ключевой вопрос: какова цель воздействий при когнитивных расстройствах – усиление компенсаторных механизмов или просто компенсация дефицита? Например, способна ли стимуляция холинергического ядра Мейнерта повышать активность лобных долей?

Специалист в области когнитивных нарушений при двигательных расстройствах, в частности при БП, J. Kulisevsky (Испания) назвал свой доклад «Действительно ли эффективны медикаментозные препараты при лечении деменции и умеренного когнитивного снижения при БП?». Когнитивные нарушения при БП рассматриваются как состояния, связанные с дисбалансом в функционировании многих медиаторных систем. Например, дофаминергическая система имеет отношение к рабочей памяти, беглости речи, исполнительным функциям, зрительно-пространственным, выполнению зрительно-конструктивных заданий, норадреналиновая – к формированию внимания, общему активному состоянию. Однако неверным будет односторонний подход к дофаминергической дисрегуляции при БП: казалось бы, во время «включения» вместе с двигательным улучшением должны налаживаться и когнитивные функции, но на деле этот период сопровождается серьезными изменениями в когнитивной сфере, несмотря на двигательную компенсацию. Препарат, повышающий уровень норадреналина и дофамина в лобной коре, – атомоксетин – продемонстрировал глобальное улучшение когнитивных функций.

Холинергический дефицит может начаться с ранних стадий до эволюции в деменцию с тельцами Леви (ДТЛ). Препаратами выбора являются антихолинэстеразные средства, причем лучший эффект показал ривастигмин, а галантамин вызывал слонотечение и тремор и, кроме того, не оказывал улучшения на предметной стадии. Блокатор глутаматных NMDA-рецепторов мемантин продемонстрировал лучшую эффективность при ДТЛ, в меньшей степени – при деменции у больных БП. На предметной стадии остаются эффективными амантадины, когнитивный тренинг, препараты, улучшающие высвобождение дофамина. Особое значение антихолинергические препараты и мемантин приобретают при сочетанной патологии – БП с БА. Поэтому большее внимание следует уделять оценке когнитивных функций с использованием чувствительных шкал для выявления проблем в различных когнитивных доменах (мнестических, немнестических, смешанных). J. Kulisevsky – автор наиболее чувствительной для оценки когнитивного дефицита у больных БП шкалы PD-CRS.

L. March (г. Хьюстон, США) оценила ситуацию в отношении аффективных нарушений при БП, указав на то, что в популяции США депрессия встречается у каждого восьмого. У больных БП большое депрессивное расстройство наблюдается у 38,8%, дистимия – у 8%, биполярное расстройство – у 4%, другие аффективные



расстройства – у 8,4%, у 40% больных БП протекает без эмоциональных нарушений. Приведен список наиболее предпочтительных препаратов для лечения тревожных и депрессивных расстройств при БП в порядке убывания: циталопрам, бупропион, венлафаксин, сертралин, миртазапин, нортриптилин, литий, буспирон. Наиболее часто встречаемые побочные эффекты этих препаратов – ортостаз, седативный эффект, антихолинергические эффекты, усиление паркинсонических проявлений, а именно тремора. Особое внимание уделено антидепрессивным эффектам прамипексола в сравнительных исследованиях с антидепрессантами (сертралином, венлафаксином), а также доказанной эффективности когнитивно-поведенческой терапии, обучения копинг-стратегиям.

D. Weintraub (США) среди основных причин и факторов риска появления психозов при БП назвал побочное действие противопаркинсонических препаратов; наличие поведенческих нарушений во время сна, связанных с холинергическим дефицитом; наличие аффективных расстройств; возраст больных; продолжительность и тяжесть БП. Среди наиболее эффективных препаратов при психотических нарушениях у больных БП остается кветиапин, связывающийся в меньшей степени с D2-рецепторами, а преимущественно – с серотониновыми 5HT_{2a}, а также пимавансерин (обратный агонист 5HT_{2a}-рецепторов) и начавший использоваться арипипразол. Указывалось на повышение риска падений и аспираций как побочных эффектов антипсихотических препаратов. Холинэстеразные препараты и мемантин (согласно Кокрановскому анализу) показали обнадеживающие результаты по сравнению с плацебо у больных БП с психотическими нарушениями.

На специальном заседании, посвященном леводопавывзванным дискинезиям (ЛВД), **S. Fox (г. Торонто, Канада)** обозначила ключевые положения относительно их природы (патогенеза). Среди них – пресинаптические механизмы, связанные с гибелью nigrostriарных дофаминовых терминалей при прогрессировании заболевания. При этом дискинезии возникают, когда погибло более 90% дофаминсинтезирующих нейронов с их буферной способностью накапливать превращенный из леводопы дофамин и повторять естественное выделение дофамина в синаптическую щель, сохраняя тоническую и фазную стимуляцию рецепторов полосатого тела. Нарушение этого процесса приводит к нефизиологическому высвобождению дофамина из серотонинергических терминалей, лишенных буферной способности и системы пресинаптического обратного захвата, что ведет к повышению уровня дофамина в синапсе и пульсирующей стимуляции постсинаптических дофаминовых рецепторов. Это подтверждается в ПЭТ-исследованиях с ПС-раклопидом у больных с дискинезиями пика дозы через час после приема леводопы. У больных БП, длительно принимающих леводопу, обнаружена серотонинергическая гипериннервация за счет спрутинга терминалей серотониновых аксонов. Уменьшение серотонинергической активности с помощью агонистов 5-HT_{1a}- и 5-RT_{1b}-рецепторов способно полностью нивелировать появление дискинезий на фоне приема леводопы. Серотонинергическими мишенями для снижения ЛВД являются антагонисты 5-HT_{2a/2c}-рецепторов клозапин (25-50 мг) и кветиапин (в дозе 25 мг), пимавансерин (продолжаются исследования), а также агонисты 5-HT_{1a}-рецепторов – заризотан и пиклозотан (показавший лучшую эффективность).

На развитие дискинезий влияют периферические фармакокинетические особенности леводопы в виде ее короткого периода полужизни, повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера в результате гиперактивации сосудистого эндотелиального фактора и ангиогенеза, обнаруженной на аутопсии после смерти больных БП с дискинезиями.

Разрешающим фактором, формирующим условия для ЛВД, являются постсинаптические механизмы в виде пульсирующей стимуляции постсинаптических рецепторов, ведущей к аномальной активности нейронов полосатого тела, повышению активности D1-рецепторов на них из-за потери дофаминовых терминалей.

Кроме дофаминергической и серотонинергической медиаторных систем, в происхождении ЛВД принимает участие повышение кортикостриарной глутаматергической передачи с участием NMDA-, AMPA-, mGluR5-рецепторов. Препаратами с доказанной эффективностью в отношении снижения риска развития и уменьшения проявления ЛВД по-прежнему остаются амантадины. Другие блокаторы глутамата (мемантин, ремачемид, траксопродил, элипродил, перампанел) не показали преимуществ по сравнению с плацебо в отношении уменьшения дискинезий или обнаружили побочные эффекты в виде амнезии, галлюцинаций, усиления акинезии. Продолжается изучение эффективности и безопасности блокатора AMPA-рецепторов (перампанел) и блокатора mGluR5-рецепторов (AFQ056 и диплагурант).

В настоящее время проводятся исследования антидискинетиической активности антагонистов мю-опиоидных рецепторов, которые являются модуляторами глутаматной и ГАМК-активности в стриопаллидарных ганглиях и являются одним из звеньев в активации D1-рецепторов.

Антагонист альфа-2а/2с-адренорецепторов, снижающий активность прямого двигательного стриопаллидарного пути, фипамезол продемонстрировал значительное снижение дискинезий по сравнению с плацебо. В качестве потенциальных антидискинетиических средств рассматриваются блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов (взаимодействуя со стриарным ацетилхолином, они повышают активность D1-рецепторов).

В целом патофизиологические механизмы дискинезий связаны с терапией леводопой на фоне дегенерации nigrostriарных терминалей и потери их буферной способности, что приводит к пульсирующей стимуляции постсинаптических дофаминовых рецепторов и как следствие – гиперактивации стриопаллидарных путей, запускающей целый каскад медиаторных изменений и патологическую нейропластичность в виде гиперактивности премоторной коры, являющейся непосредственной причиной непроизвольных движений.

G. Fabbrini (г. Рим, Италия) указывает на 40% преобладания дискинезий у больных БП с 4-6-летним стажем приема препаратов леводопы. Как правило, они начинаются на стороне преобладания брадикинезии, но могут возникать билатерально или в краниоцервикальных областях. Дискинезии могут вовлекать конечности, туловище, язычно-жевательную-лицевую мускулатуру и даже грудную и абдоминальную. Дискинезии классифицируются в зависимости от их появления по отношению ко времени приема леводопы. Дискинезии пика дозы, совпадающие с пиковыми концентрациями леводопы в плазме, вовлекают в большей степени верхний плечевой пояс, шею, аксиальную мускулатуру; хорейческие по фенотипу и, как правило, не инвалидизирующие, они могут появляться только во время активных движений (ходьбы, разговора, приема пищи). Двухфазные дискинезии (начала и конца дозы) появляются с увеличением и падением концентрации леводопы в плазме; как правило, преобладают в нижних конечностях, имеют тенденцию к дистоническим и баллистическим движениям, иногда болезненным гиперкинезам. Двухфазные дискинезии часто сочетаются с такими паркинсоническими проявлениями, как тремор в верхних конечностях и гипомимия. Дистонии периода «выключения» появляются в период падения концентрации леводопы в плазме, вовлекают в основном ноги, более выражены на стороне преобладания брадикинезии, могут быть очень болезненными, сопровождаясь экстензией больших пальцев стоп. Ранняя утренняя дистония – наиболее распространенный вариант дистонии периода «выключения». Существуют и менее распространенные варианты дискинезий на фоне приема леводопы – респираторные и окуломоторные. При леводопавывзванном миоклонусе всегда следует подозревать наличие других вариантов паркинсонизма. Усиление тремора, акатизии у пациентов, принимающих

леводопу, трудно однозначно рассматривать как ЛВД, это может быть проявлением поздней стадии БП. Особый вариант дискинезий развивается у 57% больных после эмбриональной трансплантации в область черной субстанции. Они появляются в период истощения дозы препаратов леводопы и характеризуются повторяющимися стереотипными альтернирующими сокращениями флексоров и экстензоров верхних конечностей с паркинсоническими чертами в других частях тела, могут представлять собой форму пролонгированной двухфазной дискинезии. Дискинезии

нижней части лица, губ, подбородка без гиперкинезов в других частях тела, рано появляющиеся после назначения леводопы, должны насторожить в отношении мульти-системной атрофии.

Факторами риска развития дискинезий при БП являются возраст начала БП (практически у всех пациентов с ранним началом БП риск высокий). У больных с поздним началом БП дискинезии развиваются редко, сочетаясь

Продолжение на стр. 32.



ФАРМАСТАРТ
неврология • психиатрия

ВОССТАНОВИТЕ ГАРМОНИЮ ДВИЖЕНИЯ



ЛЕВОКОМ
(леводопы, карбидопы)



ЛЕВОКОМ РЕТАРД
(леводопы, карбидопы)





«Золотой стандарт» лечения пациентов с болезнью Паркинсона¹



Улучшает **качество жизни**, уменьшая выраженность двигательных расстройств и потребность в постороннем уходе²



Один из самых **доступных по цене** в Украине³

^{1,2} Block G., Liss C., Reines S., Irr J., Nibelink D., (1997). Comparison of immediate-release and controlled release carbidopa/levodopa in Parkinson's disease. The CR First Study Group. Eur. Neurol., 37(1):23-27

³ Ежедневник «Аптека» №14 (835) 9 апреля 2012 г.

Состав. 1 таблетка содержит леводопы 250 мг, карбидопы 25 мг. 1 таблетка пролонгированного действия содержит леводопы 200 мг, карбидопы 50 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Противопаркинсонические средства. ДОФА и ее производные. Код АТС N04B A02. **Показания.** Лечение идиопатической болезни Паркинсона, симптоматической паркинсонизм. **Побочные действия.** Дискинезии, дистонические и другие непроизвольные движения, подергивания мышц и блефароспазм, изменение психического статуса, депрессия, деменция. **Способ применения и дозы.** Оптимальную суточную дозу препарата необходимо тщательно подбирать для каждого пациента. Дозирование зависит от индивидуальных реакций на препарат, возраста и веса пациента, течения болезни. Для больных, начинающих лечение препаратом, начальная доза составляет 0,5 таблетки 1-2 раза в сутки. При необходимости можно увеличить дозу препарата на 0,5-1 таблетку в сутки или через день до максимальной суточной дозы 8 таблеток. **Категория отпуска.** По рецепту. **Производитель.** ООО «Фарма Старт». **Местонахождение.** Украина, 03124, г. Киев, буль. И. Лепсе, 8. Тел. (044) 281-23-33. www.phs.ua. Информация для специалистов здравоохранения. Для получения детальной информации ознакомьтесь с инструкцией для медицинского применения лекарственного средства. О нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете сообщить в ООО «Фарма Старт» по телефону (044) 281-23-33.

Мы делаем качественное лечение доступным!



ООО «Фарма Старт», Украина, 03124, г. Киев, буль. И. Лепсе, 8
Тел.: +38(044) 281-23-33 • www.phs.com.ua

Т.Н. Слободин, д.м.н., профессор, кафедра неврологии № 1 Национальной медицинской академии послепригодного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

XVI Международный конгресс «Болезнь Паркинсона и двигательные расстройства»

Продолжение. Начало на стр. 30.

со сниженным ответом на леводопу. У женщин риск развития ЛВД больше, возможно за счет того, что на килограмм веса у них приходится большая доза леводопы. Снижение веса больного повышает биодоступность леводопы, потенциально повышая ее токсические эффекты на дофаминергические нейроны.

Несомненным ключевым и модифицируемым фактором риска развития дискинезий является доза леводопы: чем она выше, тем выше риск ЛВД. В прямой зависимости от принимаемой дозы леводопы и длительности ее применения находится тяжесть БП, поэтому она также относится к факторам риска ЛВД. Клинические наблюдения демонстрируют, что вариант БП также играет роль в

возникновении ЛВД: с большим риском — больные с акинетико-ригидным вариантом БП, чем с треморными формами. Генетический полиморфизм может повышать риск определенного варианта ЛВД (например, Met аллель гена мозгового нейротрофического фактора (BDNF) ассоциирована с риском ЛВД).

В одном из последних исследований ЛВД были выявлены у 30% больных БП после 5-летнего приема леводопы и у 59% — после 10-летнего, однако коррекция доз леводопы в связи с дискинезиями была необходима только 17% первых и 43% вторых. В исследовании CALM-PD лучшие показатели качества жизни в первые два года приема леводопы были выявлены у пациентов с ЛВД, по сравнению с пациентами без них, а на более поздних стадиях тяжесть дискинезий имела прямую корреляцию с ухудшением качества жизни. Худшие показатели были у больных с двухфазными дискинезиями.

Для оценки клинической феноменологии дискинезий, анатомической вовлеченности, тяжести и их влияния на повседневную активность предложено использовать Унифицированную оценочную шкалу дискинезий (UDysRS).

Ф. Micheli (г. Буэнос-Айрес, Аргентина) остановился на стратегиях предупреждения и лечения ЛВД, имеющих доказанную эффективность в настоящее время. Для предотвращения развития ЛВД рекомендуется назначать минимально эффективную дозу леводопы, принимаемую с равными промежутками времени. Особое значение имеет минимальная начальная доза леводопы, которую желательно удерживать как можно дольше, добавляя нелеводопасодержащую противопаркинсоническую терапию (агонисты дофаминовых рецепторов, амантадины). При высоких разовых дозах и невозможности их снижения из-за риска удлинения периода «выключения», несмотря на увеличение частоты принимаемых доз, рекомендуется непрерывная дофаминергическая стимуляция с применением апоморфина или переходом на дуодопу (леводопу в виде интестинального геля). Препараты, используемые или предполагаемые вскоре к использованию для облегчения ЛВД: декстрометорфан, ремацимид, нафтазон, амантадин, топирамат, леветирацитам. Указывалось на значительное уменьшение дискинезий при внутривенном введении амантадина сульфата. Препаратами симптоматического действия при ЛВД остаются атипичные нейролептики (клозапин, кветиапин, пимавансерин, саризотан, сафнамид). При дистонии пика дозы вариантом выбора является введение ботулинического токсина в икроножные мышцы, хирургическое вмешательство (глубинная мозговая стимуляция — DBS-STN, GPi).

Вопросу, занимающему умы специалистов в области двигательных расстройств в течение многих лет, «Существуют ли подтипы болезни Паркинсона?», было посвящено отдельное заседание. R. Uitti (г. Джексонвилл, США) определил свою позицию в отношении целесообразности выделения подтипов БП: подтип должен быть ассоциирован с особенностями причины и патогенеза заболевания. Возможно, ошибочно обозначение БП как единого заболевания, а не паркинсонического синдрома, а возможно, заблуждением является выделение отдельных подтипов одного заболевания. Автор подводит к мысли о том, что различные клинические подтипы (тремордоминирующий, ассоциированный с постуральными нарушениями и расстройством ходьбы (PIGD), ранним появлением ЛВД, сочетающийся с поведенческими нарушениями во время сна, психиатрическими проявлениями) являются результатом определенных генетических мутаций в сочетании с факторами внешней среды, особенностями принимаемой противопаркинсонической терапии, гендерными различиями. Указывается на гистопатологические и клинические различия между отдельными синуклеинопатиями (БП, ДТЛ, мультисистемной атрофией) и при этом возможность ошибочного диагноза, а также существования переходных форм. При этом докладчик оставляет без ответа вопрос о том, почему больные с одинаковыми мутациями (например с PARK8) имеют различные изменения в мозге на аутопсии. Автор также задается вопросом о необъяснимом

феномене асимметрии в клинических проявлениях БП, характерном как для спорадических, так и для семейных форм БП. И заканчивает свой блестящий доклад постулатом об отсутствии на сегодняшний день золотого стандарта, как клинического, так и лабораторного для несомненной диагностики БП.

Второй доклад, посвященный подтипам БП, принадлежал В.В. Hilten (Нидерланды). В нем освещаются результаты исследования с участием 802 больных БП, целью которого была идентификация подтипов БП, учитывая значительную гетерогенность двигательных и немоторных симптомов в клинической структуре болезни. Кластерный анализ доказал существование подтипов БП, отражающих строение клинические, патологические, генетические связи, что, в свою очередь, может способствовать нашему пониманию различий нейробиологии и лечебной тактики при определенных подтипах БП. Было выделено четыре подтипа на основании оценки двигательных проявлений, когнитивных, аффективных, вегетативных нарушений, расстройств сна, двигательных осложнений терапии леводопой, психиатрических осложнений. Два первых подтипа объединяло наличие классической триады двигательных проявлений БП, а отличало наличие выраженных двигательных осложнений — во втором подтипе. У двух других подтипов (3-го и 4-го) общим было преобладание нарушений равновесия и походки, наличие когнитивных, вегетативных нарушений, психозов, дневной сонливости, депрессии, являющихся недофаминергическими проявлениями БП, а отличало — наличие двигательных осложнений в 3-м. Больные 3-го и 4-го кластеров были старше по возрасту, чем пациенты в 1-м и во 2-м. Тяжесть болезни и возраст, оценивались как важные факторы, играющие роль в прогрессировании БП. Молодой возраст, женский пол, высокие дозы и продолжительность приема леводопы, тяжесть болезни были оценены как наиболее важные факторы риска развития двигательных осложнений. Двигательные флюктуации сочетались с нарушением сна и развитием депрессии. Считающийся наиболее благоприятным, тремордоминирующий вариант БП не выделялся в данном исследовании, так как дизайн подразумевал различать пациентов только по наличию даже незначительного тремора или его отсутствию. Хотя указывается, что при варианте БП, сопровождающемся нарушением равновесия и ходьбы (PIGD), проявления тремора значительно уменьшаются. К сожалению, вклад генетических факторов в развитие подтипов в данном исследовании не учитывался, но, основываясь на результатах предыдущих наблюдений, наличие существующих отличий между кластерами можно объяснить известными генными мутациями. Выделение подтипов является важным этапом в развитии стратегии лечения каждого больного БП.

Объяснением происхождения обозначенных подтипов БП послужил доклад N. Vohnen (г. Салин, США), посвященный недофаминергическим причинам нарушения походки при различных вариантах паркинсонизма. Нарушение ацетилхолиновых проекций на различные области мозга (в лобную кору из ядра Мейнрета, таламус — из педункулопонтинного ядра) объясняет различные варианты нарушений походки и ассоциированные с ними когнитивные нарушения. Снижение коркового ацетилхолина характерно для БП и проявляется замедленностью ходьбы, нарушением исполнительных функций, внимания. Нарушение ацетилхолиновых проекций из педункулопонтинного ядра к таламусу клинически проявляется постуральной неустойчивостью, падениями и является основной причиной нарушений равновесия и ходьбы при прогрессирующем надъядерном параличе и мультисистемной атрофии. Приоткрывая завесу причин клинической неоднородности БП, автор ссылается на ПЭТ-свидетельства амилоидной депозитации при подтипе БП, сопровождающемся нарушением равновесия и ходьбы (PIGD-фенотипе): чем больше страдают источники ацетилхолина, тем больше вероятность наличия амилоидных бляшек наряду с тельцами Леви в мозге больных, а следовательно — этот вариант БП можно расценивать как переходный между БП и ДТЛ.



ФАРМАСТАРТ
неврология • психиатрия

ВОССТАНОВИТЕ ГАРМОНИЮ ДВИЖЕНИЯ



АМАНТИН (амантадин)



АМАНТИН 100 мг
60 таблеток, покрытых пленочной оболочкой



АМАНТИН 100 мг
30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой

Достоверно уменьшает выраженность дискинезий, вызванных леводопатерапией^{1,2}

Самый доступный по цене амантадин в Украине³

Состав. 1 таблетка содержит амантадина сульфата 100 мг.
Фармакотерапевтическая группа. Противопаркинсонические препараты. Дофаминергические средства. Код АТХ N04B 901.
Показания.
- Болезнь Паркинсона, паркинсонизм различной этиологии.
- Неврагит при опосредованном везике (Легрес дозоз).
- Профилактика и лечение гриппа А.
Побочные действия. Психические расстройства, сопровождающиеся зрительными галлюцинациями, снижение остроты зрения, головокружение, нарушение сна, дисгидроз или психическое возбуждение, тревожность, раздражительность, тремор, судороги, головная боль.
Способ применения и дозы. Рекомендованная начальная доза для взрослых — 1 таблетка Амантина 1 раз в день в первые 4–7 дней, затем возможно увеличение суточной дозы на 100 мг ежедневно, пока не будет достигнута необходимая доза, которую следует принимать в 2–3 приема. Максимальная суточная доза — 600 мг.
Категория отпуска. По рецепту.
Производитель. ООО «Фарма Старт».
Местонахождение. Украина, 03124, г. Киев, бул. И. Лепсе, 8.
Тел. (044) 281-23-33, www.phs.ua
Информация для специалистов здравоохранения. Для получения детальной информации ознакомьтесь с инструкцией для медицинского применения лекарственного средства.
О нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете сообщить в ООО «Фарма Старт» по телефону (044) 281-23-33.

Мы делаем качественное лечение доступным!



ООО «Фарма Старт», Украина, 03124, г. Киев, бульв. И. Лепсе, 8
Тел.: +38(044) 281-23-33 • www.phs.com.ua