ZU_2013_Nevro_2.qxd 05.07.2013 15:52 Page 28

Розкриваючи таємниці хвороби Паркінсона

За матеріалами міжнародної науково-практичної конференції «Тенденції в діагностиці та лікуванні хвороби Паркінсона», 5 квітня, м. Львів

Цей фаховий форум став джерелом сучасних знань про хворобу Паркінсона (ХП) для лікарів-неврологів з різних областей України. З лекціями виступили лідери західноукраїнської наукової школи з вивчення екстрапірамідних захворювань та спеціальний гість із Великої Британії професор Ендрю Ліс. Тематика лекцій послідовно охопила весь континуум ХП: від початкових премоторних до пізніх та ускладнених стадій; особливу увагу було приділено немоторним аспектам хвороби. Крім того, учасники конференції отримали можливість представити на розгляд досвідчених експертів цікаві клінічні випадки зі своєї практики.

Директор Інституту неврологічних досліджень Reta Lila Weston, професор неврології Національного госпіталю неврології і нейрохірургії Королівської площі Ендрю Ліс (Andrew Lees, Лондон, Велика Британія) у лекції «Таємниця хвороби Паркінсона» навів цікаві факти з історії вивчення цієї хвороби та звернув увагу слухачів на особливу роль клінічного обстеження в постановці діагнозу ХП.

Ендрю Ліс є автором біографії одного з батьків клінічної неврології – свого співвітчизника Вільяма Річарда Говерса (William Richard Gowers, 1845-1915). Замолоду Говерс захоплювався ботанікою, що допомогло йому розвинути феноменальну пам'ять та спостережливість. Медицина того часу здебільшого розвивалася у таких напрямах, як опис та класифікація захворювань. Почали утворюватися перші фахові товариства лікарів. Говерс був членом Лондонського медичного обсерваційного товариства, яке вело збір записів клінічних випадків, різних деталей стану хворих як біля ліжка пацієнта, так і після його смерті. Деталізація та точність даних вважалися абсолютною необхідністю. Подібні записи становили основу семіотики, у тому числі неврологічних захворювань.

Професор Lees звернув увагу на схожість семіотики з дедуктивним методом загальновідомого персонажа Конан Дойля – Шерлока Холмса. Базуючись на сукупності окремих ознак (симптомів) хвороби, можна відтворити цілісну клінічну картину та перебіг захворювання. Джеймс Паркінсон не був неврологом і не знав семіотики неврологічних захворювань, але він, як і Говерс, був одним із тих лікарів, які ретельно записували все, що спостерігали у своїй практиці. Так, Паркінсон першим зробив детальний опис клініки захворювання, яке згодом було названо в його честь: «Мимовільні дрижачі рухи зі зниженою м'язовою силою, зокрема не під час дії і при підтримці, зі схильністю до згинання тулуба вперед і переходу від ритму ходи до бігу; чутливість і інтелект не уражені» («Есе про дрижачий параліч», 1817).

У XX столітті прогресивний науковий метод, започаткований Шарко (співставлення патологоанатомічних знахідок із клінічними проявами захворювання), відкрив нову еру в неврології і зрештою відділив її від психіатрії. Були відкриті захворювання нервової системи з чітко визначеною етіологією, наприклад марганцева інтоксикація, хвороба Вільсона. У неврології запанувала концепція, згідно з якою причинами хвороб мозку є конкретні етіологічні фактори і патоморфологічні зміни.

Без встановленої етіології та морфологічних змін (які були відкриті набагато пізніше з винайденням специфічних методів нейровізуалізації) ідіопатична ХП не вписувалася в цю концепцію, залишаючись загадкою, викликом медичній науці і практиці. На початку XX століття навколо діагнозу ХП точилися численні дискусії. «Або ми визнаємо, що існує доповнення до численних паркінсонічних синдромів – аутентична хвороба Паркінсона з конкретними ураженнями і характерною еволюцією і симптоматологією, або хвороби Паркінсона не існує, подібно до того, як немає геміплегічного або псевдобульбарного захворювання» (Лермітт і Корніл, 1921).

Про умовність класифікацій та діагнозів влучно висловився Томас Люїс 1931 року: «Діагноз – це система більшменш точних здогадок, де кінцевою досягнутою точкою є назва. Ці назви, застосовані щодо хвороби, беруть на себе роль певних сутностей, тоді як вони переважно є не більше ніж слабкими і тому тимчасовими поняттями».

Сьогодні, як і в XIX столітті, діагностика ХП базується перш за все на клінічному спостереженні, що вимагає від лікарів уважності, спостережливості і знання діагностичних критеріїв, які базуються на детальному описі патернів рухових порушень. Приміром, один із провідних симптомів ХП – брадикінезія – це не просто сповільнення активних рухів. Визначення брадикінезії кінцівок при ХП згідно з Критеріями банку мозку клініки Королівської площі у Лондоні таке: «сповільнення ініціації довільних рухів з прогресуючим зниженням швидкості й амплітуди повторюваних дій» (Gibb, Lees, 1988).

Тонкощі диференційної діагностики рухових порушень при ХП, інших неврологічних та психічних захворюваннях професор Lees продемонстрував на відеозаписах клінічних випадків.

Головний спеціаліст з неврології Головного управління охорони здоров'я Львівської обласної державної адміністрації Янош Євгенович Саноцький висвітлив питання діагностики та лікування ранніх стадій ХП.

Як стало відомо завдяки застосуванню сучасних функціональних методів нейровізуалізації, патологічний дегенеративний процес в окремих структурах головного мозку починається задовго до появи перших моторних симптомів ХП і призводить до виникнення низки немоторних порушень, які з'являються на кілька років раніше за класичні рухові симптоми. У зв'язку з цим виникло питання: що саме слід вважати початком захворювання?

Сучасні уявлення про стадійність ХП відомі як піраміда PDRS (Parkinsons Disease at Risk Syndrome). Її верхівка – це розгорнута клінічна картина, яка відповідає формальним критеріям діагнозу ХП (хворі зі встановленим діагнозом). Прediагностична стадія (сумнівний діагноз) – наявність класичних симптомів ХП, які не відповідають критеріям діагностики. Премоторна стадія характеризується наявністю немоторних симптомів, діагноз ХП на цій стадії не встановлюється. Відображенням преклінічної стадії є типові нейровізуалізаційні зміни за даними DAT-SPECT, ^{18}F-ПЕТ при відсутності моторних та немоторних симптомів. Нарешті, основу піраміди (за кількістю осіб у популяції) становить так звана префізіологічна стадія, коли наявні генетичні мутації, але вони ще не призвели до розвитку нейродегенерації.

Станом на сьогоднішній день початком ХП, що вимагає ініціації фармакотерапії, слід вважати стадію появи моторних симптомів. Сукупність специфічних немоторних симптомів слід розглядати як стан високого ризику розвитку ХП, а також як можливість раннього скринінгу цього захворювання.

Виникає наступне питання: починати лікування одразу чи коли рухові розлади стають проблемними для хворого? На користь ранньої терапії наводять такі аргументи:

- можливість контролю моторних симптомів;
- покращення якості життя пацієнта;
- уникнення незворотного руйнування рухових стереотипів;
- потенційна модифікація перебігу захворювання (нейропротекція).

На початкових стадіях ХП застосовують дві альтернативні стратегії лікування.

Леводопа-зберігаюча: терапія леводопою відтерміновується доти, доки не вичерпається потенціал інших протипаркінсонічних препаратів (дофамінових агоністів або інгібіторів МАО-В). Цю стратегію доцільно пропонувати молодим пацієнтам, вона дає вищі шанси уникнути розвитку моторних ускладнень.

Агресивна леводопатерапія: призначення леводопи відразу після встановлення діагнозу ХП, застосовується переважно у хворих похилого віку (старших 70 років).

Проте переваги жодної з цих стратегій порівняно з іншою не доведені.

Леводопа забезпечує природну стимуляцію дофамінергічних рецепторів, драматичне покращення якості життя за рахунок зменшення рухових симптомів, а також відносно високий рівень безпеки при невисокій вартості лікування. Разом з тим ранній початок прийому леводопи призводить і до раннього розвитку ускладнень леводопатерапії, таких як втрата ефекту (виснаження) дози і флуктуації on-off, дискінезії, дистонії у фазі off, застигання.

На відміну від леводопи, дофамінові агоністи (ДА) не проходять складний цикл біотрансформації в організмі, а здійснюють пряму стимуляцію дофамінових рецепторів, завдяки чому їх клінічний ефект є більш передбачуваним. Перевагами ДА є антидепресивний ефект та покращення сну. Імовірна нейропротекторна дія ДА, за даними деяких досліджень, дає змогу говорити не лише про симптоматичний ефект, а й про модифікуючий вплив ДА на перебіг захворювання. Недоліками ДА порівняно з леводопою є більш широкий спектр побічних явищ, менший вплив на якість життя та висока вартість лікування. Специфічними побічними ефектами ДА є галюцинації, маячіння, порушення контролю імпульсивної поведінки, сонливість та раптові атаки сну. Дофамінові агоністи є препаратами першої лінії у лікуванні ХП в осіб молодого та середнього віку за умови врахування факторів

ZU_2013_Nevro_2.qxd 05.07.2013 15:52 Page 29

ризику виникнення нейропсихіатричних ускладнень.

Завідувач кафедри нервових хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук, професор Сергій Петрович Московко розглянув сучасні можливості допомоги пацієнтам із пізніми стадіями ХП.

Розвинені стадії ХП – це стадії за Hoehn та Yahr >2,5 (3, 4, 5), що відповідають стадіям за Braak від 3-4 до 5-6. На цих стадіях захворювання характеризується прогресивним наростанням та/або предомінантністю немоторних проявів, які погано реагують або не реагують на дофамінергічну терапію. Виділяють також поняття «ускладнені стадії ХП». Це стадії 2-5 за Hoehn та Yahr або від 3-4 до 5-6 за Braak, на яких виникають ускладнення леводопатерапії: феномен виснаження дози (wearing-off), моторні флуктуації, дискінезії та дистонії, а також інші ускладнення лікування.

Основний принцип терапії ХП можна охарактеризувати як пошук компромісу між двома стратегіями. Агресивна стратегія із застосуванням високих доз препаратів дає змогу отримати оптимальний контроль симптомів, але збільшує ризик та наближає час появи ускладнень терапії. Субоптимальна (стримуюча) терапевтична стратегія вірогідно зменшує ризик ускладнень терапії, але не дає змоги отримати бажаний для пацієнта результат.

Стратегія 1: додавання половинної або цілої звичайної дози леводопи вночі.

Стратегія 2: додаткова доза леводопи сповільненого виділення безпосередньо перед сном (четвертий прийом) у співвідношенні 200 мг карбідопи/50 мг леводопи.

Стратегія 3 (як виняток): вечірній прийом дози прямих ДА (дозу необхідно титрувати) у хворих, що мають відчутну реакцію сонливості на прийом подібних препаратів.

Для попередження або відтермінування феномена виснаження дози леводопи слід дотримуватися таких правил:

- визначити оптимальну одноразову дозу, яка дає найкращий ефект через 1-2 год;
- встановити оптимальний інтервал між дозами;
- не зменшувати одноразову дозу;
- за необхідності обмежити кількість прийомів леводопи;
- якщо виснаження дози вже мало місце, додати прийом однієї дози;
- синхронізувати схему терапії з прийомами їжі;
- збільшити одноразову дозу, якщо вона співпадає в часі з прийомом їжі.

Застосування лікарської форми леводопи зі сповільненим вивільненням дає можливість подовження інтервалу між прийомами на 60-90 хв, але одноразова доза має бути на 30-50% вищою. При прийомі більше 3-4 разів на добу зростає ризик конкуренції леводопи з їжею за всмоктування у шлунково-кишковому тракті. Може виникати необхідність у додаванні леводопи швидкого вивільнення в один чи кілька прийомів.

Прогресування нейродегенерації, зміни відповіді на дозу леводопи, такі прояви ХП, як депресія та когнітивні розлади, зумовлюють порушення комплаєнсу з боку пацієнта. Пропуски або зміни режиму прийому препаратів мають додатковий негативний вплив на перебіг захворювання, замикаючи хибне коло.

Професор Московко познайомив лікарів із прийомами розпізнавання та різними стратегіями корекції ускладнень терапії ХП на пізніх стадіях.

Наприклад, поява безпричинних порушень нічного сну в оптимально лікованих пацієнтів із ХП, імовірно, є першим проявом нічної акінезії внаслідок недостатності дофамінової стимуляції. У цьому випадку обґрунтованими є три стратегії.

Оцінюючи таке ускладнення леводопатерапії, як дискінезія піку дози, слід ураховувати, що їх вираженість залежить не від сумарної добової дози леводопи, а від останньої, яку прийняв пацієнт. Якщо дискінезія виникає лише у певний час доби, для корекції можна знизити лише ту дозу леводопи, яку пацієнт зазвичай приймає перед виникненням дискінезії. Також для боротьби з дискінезіями можна додати до схеми лікування амантадини. Це єдиний клас протипаркінсонічних препаратів, що суттєво зменшує вираженість дискінезій без погіршення симптомів паркінсонізму. При цьому слід пам'ятати про можливість виникнення таких побічних ефектів амантадинів, як зміни кольору шкіри (livedo reticularis), набряки та психози з галюцинаціями.

Насамкінець С.П. Московко звернув увагу на потенціал фізичних вправ у лікуванні ХП. Фізична активність та регулярні вправи можуть чинити нейропротекторний та відновлювальний вплив на нігростріарні нейрони (імовірно, за рахунок стимуляції експресії нейротрофічних факторів), але лікар має бути достатньо агресивним у досягненні ефективних доз протипаркінсонічних препаратів, щоб забезпечити хворому можливість збереження та підтримання активності.

Професор кафедри неврології № 1 НМАПО ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук Тетяна Миколаївна Слободін ознайомила лікарів із можливостями корекції немоторних проявів ХП.

Немоторні симптоми спостерігаються на всіх стадіях ХП і можуть на 20 років випереджати появу рухових розладів. Гіпосмія у комбінації з такими симптомами, як поведінкові розлади у фазі сну зі швидкими рухами очей (REM), депресія, апатія, закрепи, можуть слугувати маркерами ранньої діагностики ХП. Можливими предикторами захворювання є також денна сонливість, втомлюваність, локальні больові синдроми, преморбідні особистісні особливості, порушення сприйняття кольорів, еректильна дисфункція. У континуумі перебігу ХП прогресування немоторних порушень відбувається нелінійно. У той час як порушення сну, гастроентерологічні проблеми, зниження пам'яті й уваги, порушення ковтання, слинотеча, гіпергідроз і себорея з часом стають превалюючими, кардіоваскулярні, респіраторні, психіатричні розлади відзначаються статичністю. У результаті аналізу численних опитувань у різних країнах було виявлено, що хворих найбільше турбують такі немоторні прояви ХП, як порушення сну, біль, депресія, ніктурія, проблеми із сечовипусканням, закрепи.

Більшість немоторних порушень пов'язані з недофамінергічними причинами, тому протипаркінсонічні препарати не завжди є ефективними засобами для їх лікування. Але деякі з них (афективні розлади, слинотеча, порушення сну, тремор, біль, урологічні проблеми, падіння, зміни апетиту) з'являються в поєднанні з руховими флуктуаціями, що свідчить про необхідність оптимізації дофамінергічної терапії в цих випадках. Немоторні симптоми при ХП можуть бути не тільки проявами хвороби, а й наслідками прийому протипаркінсонічних препаратів.

Незважаючи на високу актуальність проблеми немоторних симптомів ХП, зібрано досить мало доказів ефективності засобів їх корекції. Т.М. Слободін ознайомила слухачів з останніми рекомендаціями Movement Disorders Society (Seppi K. et al. Mov. Disord. 2011) щодо лікування немоторних проявів ХП, які скоріше констатують недоказовість тих чи інших препаратів, ніж вказують на ефективні стратегії фармакотерапії.

З препаратів для лікування депресії при ХП найвищий рівень доказовості має лише дофаміновий агоніст праміпексол, який рекомендовано MDS до застосування у клінічній практиці. Імовірно ефективні – нортриптилін та дезипрамін. Інгібітори зворотного захоплення серотоніну у хворих на ХП ще знаходяться на стадії досліджень, хоча перевагу вже отримали пароксетин та венлафаксин. У корекції когнітивних порушень доведено ефективність лише для ривастигміну. При психозах експерти MDS рекомендують призначати клозапін.

Дуже мало ефективних засобів корекції вегетативних порушень. Згідно з рекомендаціями MDS доведеною є ефективність препаратів ботулотоксин та глікопірролат при слинотечі. Препарати макроголу імовірно ефективні при закрепах, а прокінетик домперидон – при диспепсичних розладах, асоційованих із прийомом препаратів леводопи. У дослідженнях останніх років амантадини продемонстрували ефективність у лікуванні імпульсивних розладів при ХП, мелатонін – при розладах сну, модафініл – при синдромі патологічної втомлюваності.

Доцент кафедри неврології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кандидат медичних наук Юрій Олександрович Матвієнко більш докладно розглянув тему депресії у пацієнтів з ХП.

Депресія часто зустрічається у хворих з ХП і є найбільш значущою причиною зниження якості їхнього життя. Причини депресії при ХП недостатньо вивчені, у її ґенезі задіяні дофамінергічні, адренергічні і, ймовірно, серотонінергічні механізми. Депресію у пацієнтів з ХП важко розпізнати й оцінити через схожість моторних і немоторних проявів ХП (гіпомімію, гіпофонію, брадикінезію, втомлюваність, апатію, безсоння та ін.) з діагностичними критеріями депресії, тому більшість хворих не отримують адекватного лікування цього стану. Консультація психіатра є обов'язковою у пацієнтів із ХП з важкою депресією, коли вона є домінуючим проявом, а також у випадках фармакорезистентної депресії.

Зміни в режимі фармакотерапії ХП і навчання пацієнтів можуть бути достатніми для подолання депресії, яка пов'язана з періодами «виключення». Що стосується депресії, яка не пов'язана з періодами off, то вона потребує призначення антидепресантів. Пошук оптимальної стратегії лікування продовжується. Трициклічні й нові селективні антидепресанти імовірно ефективні, проте їх не розглядають як препарати першого ряду при ХП. Результати деяких клінічних досліджень вказують на виражену антидепресивну активність праміпексолу, за якою цей ДА не поступається антидепресантам.

Після лекцій було відведено час на відеопрезентації клінічних випадків та дискусію. Таким чином, учасники конференції мали змогу не лише поповнити свої теоретичні знання про ХП, а й обговорити важливі практичні моменти діагностики і лікування цього захворювання з провідними фахівцями.

Підготував ***Дмитро Молчанов***