

Неврологія • Новини

Подростковые факторы риска развития ранней деменции у мужчин

Ранняя деменция (РД), то есть деменция, диагностируемая в возрасте до 65 лет, ассоциируется с определенными генетическими мутациями. Тем не менее не исключается и существование других факторов риска, и их идентификация, несомненно, будет способствовать лучшему пониманию патогенеза такой неоднородной группы синдромов, как РД. Целью настоящего исследования было изучить факторы риска, имеющие место в подростковом возрасте, относительно развития РД в последующие годы жизни.

Методы. Анализ охватил пациентов мужского пола – участников Шведского национального реестра призывников срочной службы, включенных в период 1969-1979 гг. (средний возраст 18 лет, n=488 484). Потенциальные факторы риска, включая наличие деменции у родителей, оценивали на момент призыва.

Результаты. На протяжении периода наблюдения (в среднем 37 лет) у 487 мужчин была диагностирована РД (средний возраст развития заболевания – 54 года). Многомерный регрессионный анализ, учитывающий разнообразные сопутствующие переменные, выявил следующие достоверные факторы риска РД (во всех случаях $p < 0,05$): алкогольная интоксикация (относительный риск – ОР – 4,82; 95% ДИ 3,83-6,05; дополнительный популяционный риск – ДПР – 0,28), инсульт (ОР 2,96; 95% ДИ 2,02-4,35; ДПР 0,04), применение антипсихотиков (ОР 2,75; 95% ДИ 2,09-3,60; ДПР 0,12), депрессия (ОР 1,89; 95% ДИ 1,53-2,34; ДПР 0,28), деменция у отца (ОР 1,65; 95% ДИ 1,22-2,24; ДПР 0,04), интоксикация другими наркотическими веществами, кроме алкоголя (ОР 1,54; 95% ДИ 1,06-2,24; ДПР 0,03), низкая когнитивная функция на момент призыва (ОР 1,26 на -1 SD; 95% ДИ 1,14-1,40; ДПР 0,29), низкий рост на момент призыва (ОР 1,16 на -1 SD; 95% ДИ 1,04-1,29; ДПР 0,16) и высокое систолическое артериальное давление на момент призыва (ОР 0,90 на -1 SD; 95% ДИ 0,82-0,99; ДПР 0,06). ДПР, ассоциированный во всеми вышеуказанными факторами, составил 68% (т.е. при устранении этих факторов риск развития РД в популяции можно было бы снизить на 68%). У мужчин, имеющих по крайней мере 2 фактора риска и при этом находящихся в нижнем терциле по исходной когнитивной функции, риск развития РД на протяжении наблюдения повышался более чем в 20 раз (ОР 20,38; 95% ДИ 13,64-30,44).

Выводы. В данном национальном исследовании были идентифицированы 9 независимых факторов риска, ответственных за развитие большей части случаев РД у мужчин. Эти факторы риска являются мультипликативными, в основном потенциально модифицируемыми, и большинство из них можно проследить до подросткового возраста, что означает наличие хороших возможностей для ранней профилактики.

Nordstrom P., Nordstrom A., Eriksson M. et al.
Risk factors in late adolescence for young-onset dementia in men: a nationwide cohort study.
JAMA Intern Med. 2013; 173 (17): 1612-1618.

Подготовил **Алексей Терещенко**



Основным мотивом, прозвучавшим на конгрессе, было обсуждение поправок и уточнений к рекомендациям по лечению болезни Паркинсона (БП), основанным на результатах последних исследований сравнительной эффективности противопаркинсонических препаратов (ППП) различных групп с учетом спектра их побочных эффектов.

Carl Clark (г. Бирмингем, Великобритания) в докладе «Древо принятия решений в лечении болезни Паркинсона» приводит результаты сравнения эффективности леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов (АДР), АДР и ингибиторов MAO-B (ИМАО-B), а также леводопы и сочетания АДР с ИМАО-B. Учитывались минимальные клинически значимые изменения не только в двигательной сфере и повседневной активности больных, в том числе эмоциональном благополучии, стигматизации, влиянии на когнитивные функции, коммуникацию. В результате сравнительного анализа эффективности основных групп ППП было предложено руководствоваться следующей последовательностью в их назначении на ранней стадии заболевания (т.е. до развития побочных эффектов леводопы в виде двигательных флуктуаций и дискинезий). Для компенсации двигательного дефекта рекомендуется начинать лечение с препаратов леводопы, стараясь не превышать суточную дозу 600 мг, учитывая риск развития двигательных флуктуаций. При достижении суточной дозы леводопы 300 мг/сут для ее удержания как можно более длительное время следует присоединять другие ППП, начиная с ИМАО-B (селегилина или расагилина), учитывая их хорошую переносимость, а также скромный эффект по сравнению с другими нелеводопасодержащими ППП. Далее рекомендуется присоединять агонисты дофаминовых рецепторов, сочетание которых с леводопой позволит, с одной стороны, ограничиваться дозами леводопы, не вызывающими флуктуаций, а с другой – достигать максимальных доз АДР, череватых периферическими дофаминергическими побочными эффектами (отеками ног, ортостатической гипотензией, повышением массы тела), а также возможностью появления психотических реакций и дневной сонливости. Таким образом, назначение двух ППП лучше, чем одного – в максимальных дозировках, а трех – лучше, чем двух. При прогрессировании двигательного дефицита на следующем этапе терапии рекомендуется присоединять к леводопе энтакапон. Так как в Украине энтакапон зарегистрирован в составе трехкомпонентного препарата леводопы/карбидопы/энтакапона, то на этом этапе лечения препараты леводопы заменяются трехкомпонентным препаратом с той же дозой леводопы в его составе на начальных этапах, учитывая большую эффективность леводопы в присутствии ингибитора СОМТ – энтакапона. В целом последовательность назначения ППП на ранней стадии выглядела бы так: леводопы → + ИМАО-B → + АДР → леводопы/карбидопы/энтакапон + (ИМАО-B + АДР). Такой подход не

противоречит Европейским рекомендациям 2012 г. (EFNS/MDS-ES Guidelines. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of PD / European J. of Neurology. – 2013. – Vol. 20. – P. 5-15), где он рассматривается как возможный вариант принятия решения при лечении БП на ранней стадии, когда нельзя отдать предпочтение монотерапии АДР или их сочетания с ИМАО-B из-за выраженного двигательного дефицита. Роль антихолинергических препаратов ограничивается их назначением у пациентов с персистирующим, нарушающим повседневную активность тремором, а при их неэффективности в отношении тремора рекомендуются клозапин, бета-блокаторы, хирургическое лечение (глубинная мозговая стимуляция, DBS, – субталамическая или таламическая). В докладе С. Clark также даны короткие рекомендации для лечения БП на поздних стадиях, при наличии тяжелых двигательных флуктуаций и дискинезий. Если двигательные флуктуации не контролируются увеличением количества приемов леводопы и ее дозами, эффективным средством (к сожалению, пока не зарегистрированным в Украине) являются инфузии апоморфина (желательно – с помощью помпы для постоянного дозированного введения препарата в течение дня) или принятие решения о хирургическом лечении (DBS). Только в том случае, когда существуют противопоказания для этих вариантов лечения (наличие когнитивных нарушений, возраст старше 70 лет), следует думать о возможности назначения леводопы в виде интестинального геля. При появлении дискинезий рекомендуется присоединять амантадины как доказанное антидискинетическое средство.

Красной нитью через все доклады проходит мысль о необходимости индивидуализированного подхода в терапии при БП, обусловленного гетерогенностью заболевания. **Veom Jeon** (г. Сеул, Корея) в докладе «Насколько мы приблизились к индивидуализированному лечению болезни Паркинсона» говорит о влиянии полиморфизма отдельных генов не только на феноменологические особенности БП, но и на различные терапевтические ответы на одни и те же ППП у больных с БП. Например, полиморфизм гена CYP2D6 (отвечающий за синтез циклооксигеназа в печени) при носительстве определенных аллелей этого гена может создавать условия для токсичности некоторых ППП, прекрасно переносимых другими пациентами с БП. Полиморфизм гена дофаминовых рецепторов с фенотипом DRD3 создает условия для появления дискинезий при минимальных дозах ППП. Этот же ген имеет отношение к формированию импульсивно-компульсивных расстройств,

Обзор современных**По материалам и двигательным**

Т.Н. Слободин

а определенные фенотипы DRD2 создают условия для появления приступов внезапной сонливости или галлюцинаций на фоне приема АДР. Чувствительность к появлению депрессии вызвана полиморфизмом гена 5HTTLPR, а к деменции – несколькими известными генами – MAPT, GLA, BDNF. Очевидно, различные генотипы обуславливают и отличие в ключевых звеньях патогенеза при различных вариантах БП. Поэтому некоторые пациенты многие годы могут оставаться на минимальных разовых дозах леводопы, сохраняя активность и работоспособность десятки лет после установления диагноза БП, создавая иллюзию наших терапевтических побед, а другие – инвалидизируются через несколько лет после появления первых симптомов болезни и, несмотря на, казалось бы, оптимальные подходы к лечению, требуют неуклонного повышения доз ППП с высокими рисками двигательных и немоторных побочных эффектов. С одной стороны, генотипирование и фармакогенетика в условиях практической медицины в Украине кажутся утопией, однако знания об этих процессах позволяют каждого отдельного пациента с БП рассматривать как уникального, требующего индивидуального подхода, хотя и в рамках международных рекомендаций, основанных на принципах доказательной медицины.

Об этом же, но исключительно с клинической точки зрения говорит **A. Lees** (Институт неврологии, г. Лондон, Великобритания). Он начал выступление с провокационного тезиса «I don't use guidelines in my clinic» («Я не использую руководства в моей клинике»), в ходе доклада объясняя необходимость выделения различных клинических вариантов БП. Например, БП с началом в позднем возрасте, с наличием постуральной неустойчивости и без тремора дает высокий риск развития деменции и депрессии, а также вегетативных расстройств. БП с началом в молодом возрасте и наличием всех трех клинических феноменов – акинезии, ригидности, тремора в разных проявлениях – обуславливает риск развития дискинезий, но не когнитивных нарушений. И это только крайние клинические варианты, которые требуют различных подходов и ожиданий от лечения. Поэтому внимательное выявление сочетания различных симптомов и особенностей их появления у каждого больного является основой для построения правильной тактики терапии и возвращает нас к истокам

кафедра неврології № 1 Національної медичинської академії післядипломного освіти ім. П.Л. Шупика, г. Київ

Возможностей лечения болезни Паркинсона

17-го международного конгресса по болезни Паркинсона расстройств, 16-20 июня, г. Сидней, Австралия

классической неврологии, которая, несмотря на появление новых технологий, останется основным «оружием» невролога.

Диагностике и лечению депрессии при БП был посвящен ряд выступлений, среди которых – доклад **D. Weintraub** (г. Ардмор, США), где автор указывает на гетерогенность депрессии при БП, необходимость учитывать возраст пациента, стадию и тяжесть БП, наличие когнитивного дефицита, особенности и сочетание симптомов депрессии. Среди препаратов, показавших за последнее время лучший антидепрессивный эффект у больных БП – пароксетин и венлафаксин. По-прежнему не снимаются со счетов трициклические антидепрессанты, несмотря на их нежелательные холинолитические эффекты, особенно у пациентов пожилого возраста. Возрастают интерес к блокаторам 5-HT_{2c} рецепторов (в Украине это давно и широко используемый для лечения депрессии у больных БП мirtазепин). Кроме лекарственных средств, большое внимание уделяется психотерапии, возможности использования электростимуляторной терапии в случаях резистентной депрессии.

Особенностям депрессии как проявления БП, а не коморбидного состояния, а также таким проявлениями заблуждения, как апатия и утомляемость, уделит внимание **K.R. Chaudhury** (г. Лондон, Великобритания). Использование АДР пролонгированного действия, а среди них – ротиголина, препарата с трансдермальной системой доставки действующего вещества, показало существенное улучшение этих проявлений БП, снижающих качество жизни в еще большей степени, чем двигательные нарушения. Представленные результаты последних методологически качественных исследований по применению ротиголина показали не только уменьшение проявлений депрессии, тревоги, ангедонии, но и таких резистентных к лечению симптомов БП, как апатия и утомляемость. Возможно, кроме специфического влияния ротиголина на эти немоторные проявления, уменьшение утомляемости и апатии на фоне его приема было связано с улучшением ночного сна. Как известно, качество ночного сна оказывает влияние на дневную активность, двигательные и эмоциональные проявления БП. Непрерывное воздействие ротиголина на дофаминовые рецепторы, кроме того, предупреждает развитие как двигательных, так и немоторных флуктуаций, снижая побочные эффекты леводопы и позволяя расширить терапевтические возможности. Еще одним существенным преимуществом ротиголина, позволяющим не ограничивать использование АДР из-за их побочных эффектов, является минимальный (по сравнению с другими АДР) риск развития импульсивно-компульсивных расстройств, которые могут драматически изменить качество жизни пациентов и создать условия для зависимого поведения, иногда сохраняющегося даже после отмены АДР.

Неотъемлемым аспектом БП, особенно когда планируется лечебная тактика,

являются когнитивные нарушения. **J. Goldman** (г. Чикаго, США) указывает на факторы риска развития деменции при БП: возраст больного, тяжесть двигательных нарушений, акинетико-ригидный вариант болезни, наличие депрессии, поведенческих нарушений во время сна, появление галлюцинаций. Среди препаратов с доказанной эффективностью для лечения деменции при БП – антихолинэстеразные препараты

ривастигмин, донепизил, галантамин (с большим риском появления тремора на фоне его приема), а также блокатор NMDA-рецепторов мемантин. При появлении галлюцинаций у пациентов с БП с когнитивными нарушениями первым этапом является полная отмена ППП с потенциально галлюциногенным эффектом (холинолитиков, амантадинов), снижение дозы или отмена ИМАО-В, АДР, энтаклопона. При сохранении продуктивной

симптоматики производят добавление антихолинэстеразных препаратов, и только следующим этапом является назначение атипичных нейролептиков (клозапина, кветиапина). Появляются данные об эффективности арипипразола, зипразидона, а также обратимого агониста 5-HT_{2a} рецепторов пимавансерина для лечения психозов у больных с БП.

3

Препарат для лікування всіх стадій ідіопатичної хвороби Паркінсона

СКРОЧЕНА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ НЕУПРО®

Регістраційне посвідчення. UA/9279/01/01, UA/9279/01/02, UA/9279/01/03, UA/9279/01/04.

Склад. 1 пластр містить 2 мг, 4 мг, 6 мг або 8 мг ротиголіну. **Лікарська форма.** Терапевтична система трансдермальна. **Фармакотерапевтична група.** Стимулятори допамінових рецепторів. Ротиголін. Протипаркінсонічні засоби. Код АТХ N04B C09.

Показання. Монотерапія ідіопатичної хвороби Паркінсона на ранній стадії без застосування леводопи або в комбінації з леводопою, в тому числі у випадку лікування захворювання на пізній стадії, коли ефект монотерапії леводопою зникається.

Протипоказання. Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого іншого компонента препарату, вагітність, період годування груддю, дитячий вік. Проведення магнітно-резонансної томографії (МРТ) або кардіоверсії.

Спосіб застосування та дози. Препарат застосовують один раз на день. Необхідно використовувати пластр приблизно в один і той же час щодня. Пластр наносять та залишають на поверхні шкіри протягом 24 годин, а потім змінюють новим пластром, закріпивши його на інше місце. **Монотерапія ідіопатичної хвороби Паркінсона на ранній стадії (без застосування леводопи).** Починають з мінімальної одноразової щоденної дози в 2 мг/24 години, потім щотижня підвищують дозування на 2 мг/24 години до досягнення ефективної дози. Для більшості пацієнтів ефективна доза досягається через 3-4 тижні і становить 6 мг/24 години – 8 мг/24 години відповідно. Максимальна доза – 8 мг/24 години. **Лікування ідіопатичної хвороби Паркінсона на пізній стадії (у комбінації з леводопою).** Мінімальна одноразова щоденна доза 4 мг/24 години, дозування підвищується щотижня на 2 мг/24 години до досягнення ефективної дози. Для більшості пацієнтів ефективна доза досягається через 3-7 тижнів і становить 8 мг/24 години – 16 мг/24 години відповідно. Максимальна доза – 16 мг/24 години. Застосування у людей з печінковою та нирковою недостатністю. Немає потреби у корегуванні дози при легкому або помірно ступені печінкової недостатності, а також у пацієнтів з різним ступенем ниркової недостатності. Не застосовувати у випадку важкого ступеня печінкової недостатності.

Метод застосування. Пластр наносять на чисту, суху, нежужожену ділянку шкіри передньої ділянки стінки живота, плеча або передпліччя, передньої або зовнішньої поверхні стегна, бокову поверхню поперекової зони. Необхідно уникати повторного нанесення пластру на одне й те ж місце протягом 14 днів.

Побічні реакції. Близько 10% пацієнтів, які отримували лікування препаратом, відмічали такі негативні побічні реакції, як нудота, запаморочення, сонливість, реакції у місці закріплення пластру. Вони зазвичай слабкі або помірні за ступенем вираженості і не потребують відміни препарату, навіть якщо лікування тривале.

Застосування в період вагітності або годування груддю. Препарат не застосовують у період вагітності та припиняють прийом у період годування груддю.

Категорія відпуску. За рецептом.

Повну інформацію про препарат Неупро® містить інструкція для медичного застосування.

Посилання:

1. Інструкція по медичному застосуванню препарату Неупро®.
2. Elshoff J-P, Sawello VV, Braun M, Horstmann R. Stable rotigotine plasma concentrations over 24 hours in patients with early-stage Parkinson's disease after once-daily transdermal administration of rotigotine [Neupro®] [abstract]. *Neurology*. 2006;66(suppl2):A293.
3. Elshoff J-P, Sawello VV, Braun M, Horstmann R. Stable rotigotine plasma concentrations over 24 hours in patients with early-stage Parkinson's disease after once-daily transdermal administration. Poster presented at: 58th Annual Meeting of the American Academy of Neurology; April 1, 2006; San Diego, CA.
4. Giladi N, Badenhorst F, Boroojerdi B. Effects of rotigotine transdermal patch on early morning and night time motor function in patients with Parkinson's disease [abstract]. *Eur J Neurol*. 2007;14(suppl1):P1144.
5. Giladi N, Mair KJ, Badenhorst F, et al. for the SP826 Study Group. Effects of rotigotine transdermal patch on early morning motor function, sleep quality, and daytime sleepiness in patients with idiopathic Parkinson's disease. Results of a multicenter, multinational trial. Poster presented at: 10th Congress of the European Federation of Neurological Societies; September 2-5, 2006; Glasgow, UK.
6. Le Witt PA, Lyons KE, Pahwa R, for the SP650 Study Group. Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system: PREFER study. *Neurology*. 2007; 68:1262-1267.

Інформація для публікації у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.



Отримати додаткову інформацію про препарат Ви можете у Представництві «ЮСБ» в Україні: 04070, м. Київ, вул. Г. Сковороди, 19. Тел. +380 44 492 94 74, Факс +380 44 492 94 75. RTG-PRM-015240_082012



- Підтримує стабільні рівні ротиголіну у плазмі крові протягом 24 годин^{2,3}
- У дослідженнях RECOVER та PREFER у хворих на ранніх та розгорнутих стадіях спостерігалось^{4,5,6}:
 - зменшення вранішньої акінезії та поліпшення сну
 - скорочення OFF* періоду та подовження ON*, без інвалідизуючих дискінезій
 - зменшення немоторних проявів хвороби Паркінсона (депресії, апатії, болю)
- Режим дозування 1 раз на день¹

Нанесення пластру на шкіру



* OFF/ON – періоди виключення/включення

Подовжене вивільнення 24 години