Хвороба Паркінсона

Сучасний погляд на одну з найактуальніших проблем неврології – хворобу Паркінсона (ХП) – представляє завідувач кафедри нервових хвороб з курсом нейрохірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук Сергій Петрович Московко.

– Наскільки гомогенним є клінічний перебіг ХП? Чи має практичне значення виділення окремих форм захворювання?

– Проблемі прогресуючих нейродегенеративних захворювань, у тому числі ХП, присвячено велику кількість публікацій. Окрім значної поширеності, висока увага до ХП зумовлена ще й тим, що, незважаючи на майже 200-річну історію вивчення цього захворювання, його клінічна презентація характеризується постійною появою нових граней.

Широкий поліморфізм клінічних проявів ХП не вкладається в рамки гомогенної моделі захворювання, однак численні спроби класифікувати ХП на клінічні форми в цілому не виправдовуються. Останнім часом поділ ХП на тремордомінантні та безтреморні форми (так звана PIGD – Postural Instability Gait Disorders, форма з переважанням постуральної нестабільності та розладів ходи) довів своє прогностичне значення: тремордомінантні форми мають дещо повільніше прогресування і більш тривалий прогноз збереження функцій самообслуговування, проте ці обставини практично ніяк не позначаються на терапевтичній тактиці.

– Наскільки важливим є встановлення критеріального діагнозу ХП?

– Діагноз ХП залишається суто клінічним, і додаткові обстеження лише допомагають за наявності сумнівів у ньому, особливо в разі неповної чи відсутньої реакції на специфічне лікування. Найкращим критеріальним діагностичним інструментом залишаються UKPDSBB критерії – клінічні діагностичні критерії ХП Британського банку мозку Товариства хвороби Паркінсона (A.J. Hughes et al., 1992). Але, відверто кажучи, застосовують їх у суворій послідовності процедури лише фахівці з проблеми ХП і найчастіше в процесі відбору хворих для проведення клінічних досліджень.

Окрім того, необхідно зважати на критерії виключення, наявність яких заперечує ідіопатичний характер захворювання, зокрема мозочкові та пірамідні симптоми, важку та ранню дизавтономію чи деменцію, ранні порушення постуральної стабільності, падіння (усе – на першому році розвитку симптомів), грубі порушення окорухових функцій та перенесені повторні інсульти, черепно-мозкові травми, енцефаліт. Особливу увагу слід приділити тривалому вживанню нейролептиків чи препаратів, що можуть викликати екстрапірамідні симптоми (деякі антиеметики, цинаризин).

– На що слід спиратись у диференційному діагнозі ХП?

– Виходячи з того що 25-30% випадків синдрому паркінсонізму не є ідіопатичною ХП, диференційна діагностика має важливе значення, причому не лише на етапі встановлення первинного діагнозу. Наявність іншого захворювання з групи нейродегенерацій можна запідозрити навіть після встановлення діагнозу ХП у разі появи незвичних симптомів, падіння ефективності лікування тощо.

Наприклад, якщо виражена і невідповідна іншим проявам захворювання апраксія однієї руки супроводжується загальним збідненням мови, виразною апатією та ознаками швидко прогресуючого когнітивного зниження, необхідно провести МРТ-дослідження на предмет фокальної атрофії кори головного мозку (кортикобазальної дегенерації). У випадку нетримання сечі, ранньої афонії чи дизартрії, симптоматичної ортостатичної гіпотензії на тлі відносно симетричного паркінсонівського синдрому з атактичними (мозочковими) проявами слід думати про мультисистемну атрофію. У цьому випадку під час проведення нейровізуалізації можна зафіксувати атрофію мозочка (хробака), зміни інтенсивності сигналу в ділянці мосту та гіперінтенсивність у ділянці смугастого тіла тощо.

Випрямлена постава, ранні падіння і неможливість зрушити з місця (апраксія ходи) в комплексі з паралічем погляду вверх та різким уповільненням рухів очима, що слідкують за об'єктом, який швидко пересувається; симптоми галопуючої деменції; обмеження кола інтересів та тазові проблеми наводять на думку про прогресуючий над'ядерний параліч (синдром Стіла-Річардсона-Ольшевські). При цьому на МРТ-зображеннях можна очікувати виявлення ознак атрофії середнього мозку та кори головного мозку переважно в лобних ділянках.

Одна із суперечливих проблем – судинний паркінсонізм. Сама концепція і причетність цього симптомокомплексу до синдрому паркінсонізму неоднозначні. З практичної точки зору корисною є оцінка загальної картини розладів. На відміну від ідіопатичної хвороби у разі судинного паркінсонізму очевидним є асиметричне переважання порушень у нижній половині тіла, при цьому мають місце відповідні порушення тазових функцій і більше чи менше когнітивне зниження, а під час проведення нейровізуалізації відмічаються зміни у перивентрикулярній білій речовині та ознаки гідроцефалії. Реакція на лікування леводопою може бути вираженою принаймні протягом першого року.

Найбільшу проблему становить диференційний діагноз ХП з есенційним тремтінням. Цей феномен зустрічається в 3-5 разів частіше, ніж ХП. Про його наявність свідчить переважаючий позокінетичний характер тремору, тремор голови, симетричний тремор рук, відсутність ознак акінезії та ригідності, вплив на характер тремтіння алкоголю.

– За яким принципом слід призначати лікування ХП?

– Призначення того чи іншого лікування залежить від стадії захворювання, на якій було встановлено діагноз. Але принцип «від легкого до потужного», вірогідно, є раціональним. Поки що не до кінця розкриті не тільки причини виникнення хвороби, а й механізми дії окремих ліків, так само як і механізми адаптації хворих до втручання. Тому випробування різних підходів до окремого хворого здаються виправданими. Спільне виважене рішення має бути початковим фрагментом тривалої стратегії ведення пацієнта з урахуванням і форми клінічних проявів, і швидкості прогресування, і особистості самого хворого.

– З чого краще починати лікування ХП?

– За початкових клінічних проявів, що не мають суттєвого впливу на щоденну активність, доцільно застосовувати інгібітори МАО (селегілін, расагілін), здатні уповільнювати розвиток захворювання. Однак їх симптоматичний ефект може бути малопомітним, тому цей аспект має бути обговорений із хворим.

Першу сходинку ранньої симптоматичної терапії займають також прямі агоністи дофамінових рецепторів (праміпексол, пірибедил та інші). Доказова база відносно цих препаратів уже досить солідна: їх вплив на окремі симптоми чіткий і незаперечний, а прихильність до терапії з боку пацієнтів висока. Однією з переваг початкового застосування прямих агоністів дофамінових рецепторів вважається можливість відстрочити необхідність леводопного лікування. За сумарною активністю ці препарати поступаються леводопі, але на початкових стадіях захворювання різниця в ефективності мінімальна. Тривалість дії агоністів дофамінових рецепторів, що в 3-4 рази перевищує таку леводопи, більше відповідає фізіологічній функції базальних гангліїв і принаймні теоретично зберігає адаптивний потенціал ураженої системи регуляції рухів. Саме з цією обставиною пов'язують протективну дію прямих агоністів дофамінових рецепторів на розвиток ускладнень леводопної терапії в майбутньому.

Кожен з прямих агоністів має специфічні особливості спектра дії на основні прояви паркінсонізму, зумовлені різною афінністю до субпопуляцій рецепторів. Для деяких з них (праміпексолу) характерні антидепресивні властивості та антиапатична дія. Багато агоністів дофамінових рецепторів також впливають на когнітивну функцію.

Ще однією групою препаратів, які можна застосовувати на ранніх стадіях ХП, є амантадини. Є дані про їх профілактичний ефект щодо майбутніх когнітивних розладів, особливо у пацієнтів похилого віку. Амантадини можна впевнено рекомендувати хворим віком від 60 років та пацієнтам з ознаками когнітивного зниження, оскільки центральні холінолітики цим категоріям хворих протипоказані.

– Яка роль леводопної терапії в сучасному лікуванні ХП? Чи залишається концепція її застосування незмінною?

– Леводопа є першим із препаратів замісної терапії дофамінового дефіциту (з 1960 року) і досі залишається золотим стандартом лікування, з яким порівнюється ефективність усіх інших засобів. Дія препарату розвивається швидко і проявляється зменшенням акінезії, ригідності та асоційованого з нею болю. На ранніх стадіях захворювання леводопа демонструє тривалу активність і навіть дво- чи трикратний прийом препарату забезпечує контроль за симптомами протягом доби. Але згодом з'являються закономірні ускладнення терапії, які важко переносяться хворими: феномени wearing-off (виснаження ефекту в кінці дії дози), on-off («включення-виключення») та дискінезії.

Основними чинниками появи ускладнень є нерівномірна концентрація леводопи в плазмі та короткий термін її метаболізму (2-3 год), який прогресивно скорочується з часом (до 1-1,5 год) і призводить до пульсативної стимуляції дофамінових рецепторів у стріатумі. Цікаво, що в умовах, коли підтримується постійна концентрація леводопи у плазмі, клінічний ефект стабільний і за постійної інфузії препарату феномен виснаження не зустрічається (A. Schapira et al., 2008).

Початок лікування ХП з леводопи забезпечує швидке досягнення максимального поліпшення якості життя, але цей ефект може виявитись нетривалим, а швидка поява залежності та необхідність маніпулювати дозами і частотою прийому негативно впливає на пацієнта у фізичному та психологічному плані. Більш обґрунтованою, на наш погляд, є стратегія додавання леводопи до базової терапії, наприклад, прямими агоністами дофамінових рецепторів за необхідності. Таким чином вдається відстрочити появу ускладнень і упродовж тривалого часу підтримувати стабільність клінічного ефекту.

У разі появи ускладнень, пов'язаних із застосуванням ініціальної монотерапії леводопою, пропонуються кілька стратегій. На першому місці стоїть включення у схему прямих агоністів дофамінових рецепторів праміпексолу чи пірибедилу, при цьому зменшуються добові коливання стану хворого та з'являється можливість знизити добову дозу леводопи. Інший шлях полягає в пролонгуванні плазмової кінетики препарату шляхом додавання до схеми терапії дофадекарбоксилази (карбідопу або бензеразиду) та катехол-О-метилтрансферазного інгібітора (блокатора периферичного метаболізму леводопи), за рахунок чого розпад леводопи в крові уповільнюється. Така потрійна комбінація добре себе зарекомендувала, і початок леводопної терапії саме з неї має очевидні переваги перед старими підходами. Окрім того, якісно покращити ситуацію з феноменами виснаження може додавання до схеми лікування інгібіторів МАО-Б.

У багатьох випадках доводиться використовувати усі перераховані стратегії – послідовно чи навіть у комбінації – для досягнення якісного ефекту.

– Чи варто звертати увагу на немоторні прояви ХП?

– ХП, окрім моторної гетерогенності клінічної картини, має ще більшу гетерогенність стосовно немоторних проявів, причому останні переважно не є дофамінзумовленими і відображають широку медіаторну та морфологічну сутність захворювання.

Патологічним процесом охоплюється багато різних структур, далеких від традиційного нігростріарного шляху. Важливо, що згадувані немоторні прояви паркінсонізму мають самостійне значення у багатомірному визначенні якості життя хворого. Багато з них можуть випереджати у часі моторні маніфестації паркінсонізму і створювати медичну проблему задовго до кінцевого діагнозу.

Одним з найактуальніших немоторних проявів ХП є депресія, оскільки, за оцінками досліджень, вона може мати навіть більш негативний вплив на якість життя хворих, ніж моторний симптомокомплекс. Її наявність може впливати і на структуру лікування, тому що вербалізоване хворим незадоволення станом речей змушує лікаря необґрунтовано підвищувати дози базисних препаратів.

Близькою до депресії є проблема хронічного болю у разі ХП. Її частота достовірно вища у пацієнтів, які мають коморбідну депресію. Контроль за больовим синдромом більш ефективний за використання комбінованої терапії.

Порушення нюху, розлади сну, гастроінтестинальні симптоми, складний нейропсихіатричний симптомокомплекс, часто зумовлений самим лікуванням, когнітивне зниження та феномен слабкості і втомлюваності поодинці та в поєднанні створюють нерідко більшу проблему у догляді за хворим, ніж звичайні моторні прояви. Їх ригідність до терапії ускладнює загальне ведення хворих та їх власну оцінку успішності лікування. Тому необхідно розуміти важливість окремих проблем у пацієнтів з ХП, адже кінцевий результат вимірюється параметрами парадигми якості життя і остаточний вердикт ефективності лікування виносить сам хворий.

Підготував ***Дмитро Дем'яненко***