

С.П. Московко, д.м.н., професор, І.В. Богданова, Т.М. Калішук-Слободін, Я.Є. Саноцький, В.А. Голік, І.В. Хубетова-Бондар, Ф.К. Тагібекова, В.І. Пашковський, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

## Моторні та немоторні флуктуації у разі хвороби Паркінсона: сучасні уявлення про патогенез і напрями корекції

Продовження. Початок на стор. 30.

періоду напівжиття леводопа в плазмі дозволяє стабілізувати стан і забезпечити стабільний клінічний ефект. Одним із варіантів є призначення комбінованого препарату в додатковій однократній дозі (150 або 200 мг леводопа) на ніч у тих випадках, коли проблеми погіршення рухових функцій виникають переважно в нічний час. Переваги потрійної комбінації на початкових стадіях появи моторних флуктуацій настільки очевидні, що це обумовило перегляд показань до призначення препарату: його доцільно призначати і на неускладненій стадії перебігу ХП з превентивною метою. Така тактика є виправданою з точки зору збереження високої якості життя хворого.

У виборі певної стратегії дуже важливо розуміти, чому вона спрацьовує і коли слід оцінювати очікуваний ефект. Леводопа, що рутинно дається в комбінації з блокаторами дофа-декарбоксілази (карбідопою або бенсеразидом для попередження її периферичного метаболізму та накопичення дофаміну в тілі, а не в мозку), перетворюється далі в інертний метаболіт 3-О-метилдопа (3-ОМД); цей процес відбувається під впливом іншого ферменту — катехол-О-метилтрансферази (КОМТ). Якщо додати до звичайного лікування інгібітор КОМТ, то це приведе до значного подовження часу елімінації (напівжиття) леводопа в плазмі (з 90 хв до майже 3 год). Другим аспектом є те, що коли значна частка леводопа метаболізується в 3-ОМД на периферії, то останній (абсолютно інертний для лікування) конкурує з леводопою, що залишається, за доступ до мозку. Тому додавання блокатора КОМТ (периферичного, як ентакапон) збільшує ефективність метаболізму леводопа приблизно на 35%.

Важливо, що перехід до комбінації леводопа/карбідопа/ентакапон не тільки створює умови для більш постійної дофамінової стимуляції (середнє зменшення часу «виключення» сягає 2,5 год на добу, а періоди доброго моторного функціонування — «включення» — збільшуються на 15-25%), а й з часом формує тенденцію до зменшення добової дози леводопа (на 16-40%). Саме в цьому полягає стратегічний вигреш щодо загального зменшення ризику дискінезій у випадку грамотного призначення препарату. Важливо не просто призначити замість рутинної комбінації леводопа/карбідопа відповідну дозу потрійної комбінації, а й продовжувати протягом 1-3 міс поступову корекцію дози. Оцінка досягнутого результату може відбуватися саме в зазначений термін, аж ніяк не протягом 1-2 тиж.

Ця теза має непересічне значення, тому що ризики розвитку дискінезій прямо залежать від рівня, агресивності і тривалості леводопної терапії. Поява чи підсилення їх у разі призначення препарату леводопа/карбідопа/ентакапон означає неадекватність добової дози леводопа в нових умовах. Надзвичайно важливим з точки зору гіпотези пульсативної стимуляції й адаптивних змін у стріатумі, що виникають внаслідок цього, є показник часу: тривале застосування потрійної комбінації в адекватних і регульованих дозах дає найкращий результат відносно збалансованості ефекту: скорочення часу «виключення», подовження часу максимально позитивної дії («включення») та зниження ризику дискінезій (особливо тих, що інвалідизують, знижують якість повсякденного життя хворого).

Подібного ефекту можливо досягти призначенням селективних інгібіторів

МАО-В (селегіліну чи расагіліну), препаратів, що блокують ще один з ферментів деградації дофаміну та сприяють його накопиченню в синаптичних щільностях. На початкових, неускладнених стадіях ХП ці препарати призначають у вигляді монотерапії з огляду на вірогідний нейропротективний ефект, а на ускладнених стадіях ХП мета призначення — потенціація ефекту леводопної терапії. У порівняльних дослідженнях расагіліну з додаванням ентакапону (проект LARGO) були досягнуті однакові результати у двох варіантах терапії стосовно скорочення часу «виключення» та збільшення тривалості періодів «включення». Дуже цікаво, що расагілін зменшував такий феномен, як раптові зупинки впродовж ходьби, відомі як «заморожування» (freezing of gait). Такий самий ефект описаний і для селегіліну. Зважаючи на загально добру переносимість препарату і помірний профіль побічних ефектів, можна вважати, що тактика покращення моторних флуктуацій за допомогою селегіліну (звичайна доза 5-10 мг) є виправданою та доступною.

Третім стратегічним кроком в оптимізації дофамінової терапії є додавання до схеми лікування прямих агоністів дофамінових рецепторів (ДА). Перевагою цих препаратів є тривалість дофамінової стимуляції (6-8-12 год) в поєднанні з ефектом, який можна порівнювати з таким леводопа. Низький ризик розвитку моторних флуктуацій з часом у разі ініціального (на неускладненій стадії ХП) призначення ДА зробив їх препаратами вибору початкової терапії. Призначення леводопа, таким чином, можна відкласти на певний термін — до моменту абсолютної необхідності і відповідно до пульсативної концепції забезпечити постійну стимуляцію дофамінових рецепторів.

У випадку появи ускладнень леводопної терапії додавання прямих агоністів рецепторів дофаміну дозволяє швидко компенсувати стан і забезпечити стійкий ефект. Загальне правило таке саме, як і в разі стратегії із застосуванням комбінації леводопа/карбідопа/ентакапон: з введенням прямого агоніста слід поступово зменшувати добову дозу леводопа, щоб уникнути небажаної появи дискінезій. У рамках такого підходу ефекти мають бути позитивними й очевидними і якість життя суттєво покращується. Найбільш вивченим і відпрацьованим за схемами приймання у світі (і в Україні) є праміпексол. Загальні рекомендації щодо його введення в схему лікування доволі прості: поступовість титрації і досягнення збалансованої дози з леводопою (зростання дози праміпексолу та послідовне зменшення дози леводопа). Найчастішими помилками є недостатня для очевидного ефекту доза праміпексолу (починається з 1,5 мг/добу 3 рази) або неухважність до корекції дози леводопа; поява чи зростання дискінезій можуть бути сприйняті як побічний ефект препарату і перекреслюють очевидні переваги терапії (збільшення часу стабільного ефекту, мінімізації симптомів ХП тощо). Якщо взяти до уваги антидепресивний ефект препарату та можливість зменшення апатії (симптому, що вкрай важко піддається корекції іншими засобами), можна вважати, що вказана комбінована терапія повинна стати швидше правилом, ніж винятком. Довготривалий загальний ефект є абсолютно виправданим з точки зору фармакоекономіки.

Насамкінець наведемо декілька коротких правил щодо загальних стратегічних підходів.

Оскільки в пізніх, розвинених та ускладнених стадіях ХП ефекти терапії (передусім леводопної) залежать від концентрації препарату в плазмі, будь-які невеличкі зміни у фармакокінетиці можуть спричинити драматичний клінічний ефект — «невключення» чергової дози чи віддалене «включення». Найчастіша причина стосується дієти, оскільки амінокислоти їжі конкурують з леводопою за біодоступність у мозку. Тому загальна рекомендація — приймати леводопу за 1 год до або через 1-1,5 год після їди. Також дієвим заходом у разі віддаленого включення дії леводопа може бути додавання домперідону 2-3 рази на день, що пришвидшує пасаж умісту шлунку (леводопа всмоктується в тонкому кишечнику). Зменшення білкової їжі в дієті до допустимого рівня та переважне вживання білка надвечір є рекомендованим. До речі, порція кави пришвидшує всмоктування леводопа та початок її дії.

Дискінезії піку дози найкраще коригувати зменшенням однократної дози леводопа відповідно до вищевказаних стратегій із застосуванням комбінації леводопа/карбідопа/ентакапон, праміпексолу та селегіліну. Дієвим може бути призначення амантадинів у добовій дозі 200-300 мг (до 400 мг в окремих випадках) 2-3 рази (але не на ніч). Останнім часом вивчаються леветрацетам, короткі курси атипичних нейролептиків (хоча і з ризиком погіршення самого паркінсонізму), а також, за неефективності цих засобів, нейрохірургічне втручання.

Двофазні дискінезії, як вказувалося, за механізмами (невідомими напевне) відрізняються від пікових. Вони більшою мірою пов'язані у часі з відносно низьким рівнем дофаміну (і леводопа в плазмі), ніж з високим, тому збільшення дози та скорочення часу між прийманнями є більш виправданою тактикою. На жаль, додавання вищерозглянутих препаратів загальної стратегії в більшості випадків може погіршити цей вид дискінезій. Слід також уникати пролонгованих форм виділення леводопа в таких випадках (у середньому рівень леводопа у плазмі є більш низьким).

Дистонії (часто больові), переважно в нижніх кінцівках, можуть бути або компонентом двофазної дискінезії (періоду виходу з дози, друга фаза), або проявлятися у вигляді дистонії ранніх годин після пробудження, що за механізмами робить їх близькими до двофазних рухових порушень. Найкраща стратегія для зменшення таких проявів — вживання догодіючих форм леводопа на ніч, і найбільший ефект має комбінація леводопа, карбідопа й ентакапону.

Загалом моторні флуктуації в сучасній клініці ХП є закономірним і передбачуваним компонентом, на який можливо впливати як стратегіями профілактики їх появи, так і ефективними стратегіями корекції. Це, безумовно, збільшує навантаження на лікаря (частота оглядів, щільність спостереження тощо), підвищує вартість лікування, але цілком виправдує себе з точки зору результату і підвищення якості життя пацієнтів з хронічним прогресуючим захворюванням.

### Література

- Nutt J.C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa // Mov. Disord. — 2008. — Vol. 23 (Suppl. 3). — S580-S584.
- Non-motor symptoms of Parkinson's disease / K. Ray Chaudhuri, E. Tolosa, A. Schapira, W. Poewe., eds. — Oxford University Press, 2009. — 393 p.
- Wolters E.Ch., van Laar T., Berendse H.W. (eds). Parkinsonism and related disorders. — VU University Press, Amsterdam, 2008. — 576 p.
- The Scientific and Clinical Basis for the Treatment of Parkinson's disease / C.Warren Olanow, Matthew B.Stern & Kapil Sethi, eds. // Neurology. — 2009. — Vol. 72, Number 21, Suppl. 4. — S1-S136.
- Gardoni F., Picconi B., Ghigliery V. et al. A critical interaction between NR2B and MAGUC in l-dopa-induced dyskinesia // J.Neurosci. — 2006. — Vol. 26. — P. 2914-2922.

В.А. Несукай, старший врач

## Фактори, порушенням

**На сьогоднішній день захворювання серцево-судинної системи продовжують преобладати в структурі смертності та інвалідності. К сожалению, по этому показателю Украина занимает одно из ведущих мест в мире. Известно, что среди сердечно-сосудистой патологии острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) удерживают лидирующую позицию. В уменьшении заболеваемости ОНМК немаловажная роль отводится средствам профилактики и борьбе с факторами риска. В то же время при уже возникшем ОНМК смертность и инвалидность во многом зависят от своевременности оказания медицинской помощи, которая, в свою очередь, зависит не только от своевременности диагностики и госпитализации, но и от времени обращения самого пациента за медицинской помощью.**

### Цель настоящей работы

— выявление причин задержки обращения за медицинской помощью больных с ОНМК в г. Киеве.

### Материал и методы

Проанализированы карты выезда бригад скорой медицинской помощи Киевской городской станции скорой медицинской помощи в течение августа 2010 г. Всего за данный месяц зарегистрировано 940 выездов к больным с ОНМК, что составило 3,2% от всех выездов бригад скорой медицинской помощи по г. Киеву.

Следует отметить, что из 940 карт выездов в 196 случаях имели место повторные выезды или диагноз ОНМК был выставлен как альтернативный. Эти случаи сразу исключались из дальнейшего анализа. Из оставшихся 744 случаев в 227 время от начала заболевания до первичного обращения за медицинской помощью установив не удалось, и эти карты выезда также были исключены из дальнейшей обработки.

В итоге было проанализировано 517 карт выездов к больным с ОНМК. В анализ включены все случаи ОНМК независимо от типа (ишемического или геморрагического генеза), локализации (базисной левой или правой сонной артерии, вертебро-базиллярной области), длительности проявления симптомов (ОНМК или транзиторная ишемическая атака), так как эти состояния не всегда дифференцируются на догоспитальном этапе. Возраст больных с ОНМК — от 7 до 94 лет, средний — 66,81±13,69 года, мужчин 235, женщин 282. Распределение пациентов в зависимости от социального статуса показано в таблице 1.

**Таблица 1. Распределение пациентов с ОНМК по социальному статусу**

Социальный статус	Абс.	%
Рабочие	51	9,9
Служащие	31	6,0
Учащиеся	3	0,6
Частные предприниматели	4	0,8
Пенсионеры	326	63,1
Лица с установленной инвалидностью	60	11,6
Неработающие	42	8,1

### Результаты и обсуждение

Как известно, наиболее эффективной является медицинская помощь в том случае, если время от начала заболевания до госпитализации не превышает один час («золотой час»).

Киевской городской станции скорой медицинской помощи

# Влияющие на сроки госпитализации больных с острым мозговым кровообращением

В г. Киеве время от момента заболевания до первичного обращения за медицинской помощью составило от 5-6 мин до 192 ч (рис.), среднее время – 12,65±23,79 ч.

Минимальное время было при внезапном развитии симптомов (на глазах у родственников) у лиц, считавших себя здоровыми. В этих случаях от момента заболевания до вызова бригады скорой медицинской помощи проходило не более пяти минут. Таких пациентов оказалось только 45 (8,7%). После проявления симптомов заболевания в течение часа за медицинской помощью обратились 193 пациента (37,33%), из них только 172 обратились непосредственно на «скорую помощь», к девяти пациентам были направлены бригады неотложной медицинской помощи, которые не госпитализируют больных, а передают вызов для госпитализации бригаде скорой медицинской помощи, три пациента пришли на прием в поликлинику, девять пациентов обратились непосредственно в ближайший стационар, куда была вызвана бригада скорой медицинской помощи для госпитализации в дежурное профильное отделение (неврологическое или нейрохирургическое) другого стационара. В связи с этим по картам выездов бригад скорой медицинской помощи в двух случаях установить время от момента первичного обращения до госпитализации не удалось, еще в 28 случаях больные или родственники отказались от госпитализации.

Причины позднего обращения за медицинской помощью по картам выездов бригад скорой медицинской помощи удалось установить в 310 случаях из 517 (табл. 2).

**Таблица 2. Причины позднего обращения за медицинской помощью по картам выездов бригад скорой медицинской помощи**

Причины позднего обращения за медицинской помощью	%
Слабо выраженные симптомы ОНМК	27,4
Похожее состояние было раньше	1,9
Занимались самолечением	2,6
Недооценка состояния	27,4
Некому вызвать «скорую» в момент возникновения ОНМК	12,6
Обращались раньше, но отказались от госпитализации	28,1

Всего же из 517 больных было госпитализировано 428. Из них в 35 случаях время от первичного обращения до момента госпитализации установить не удалось. Отказа-

**Таблица 3. Время от начала заболевания до первичного обращения за медицинской помощью в зависимости от социального статуса**

Социальный статус пациентов	Количество больных	Среднее время от начала заболевания до первичного обращения за медицинской помощью, ч
Рабочие	50	11,94±19,47
Служащие	31	11,06±18,58
Учащиеся	3	1,67±1,15
Частные предприниматели	4	0,75±0,57
Пенсионеры	326	12,13±24,11
Больные с признаками инвалидности	60	16,68±27,63
Неработающие	42	14,79±25,59

**Таблица 4. Время от начала заболевания до первичного обращения за медицинской помощью в зависимости от выраженности симптоматики ОНМК**

Выраженность симптомов ОНМК	Количество больных	Среднее время от начала заболевания до первичного обращения за медицинской помощью, ч
Нерезко выраженные и сомнительные	147	17,96±31,03
Повторное ОНМК при неизвестных остаточных явлениях перенесенного ОНМК	92	12,24±23,14
Явные симптомы ОНМК	116	5,16±11,17
Выраженность симптомов ОНМК неизвестна	162	13,43±21,98

лись от госпитализации 89 больных. При отказе от госпитализации в 21 случае симптомы ОНМК были незначительные, в 18 случаях имели место повторные ОНМК (возраст больных от 63 до 92 лет) и родственники отказались от госпитализации,

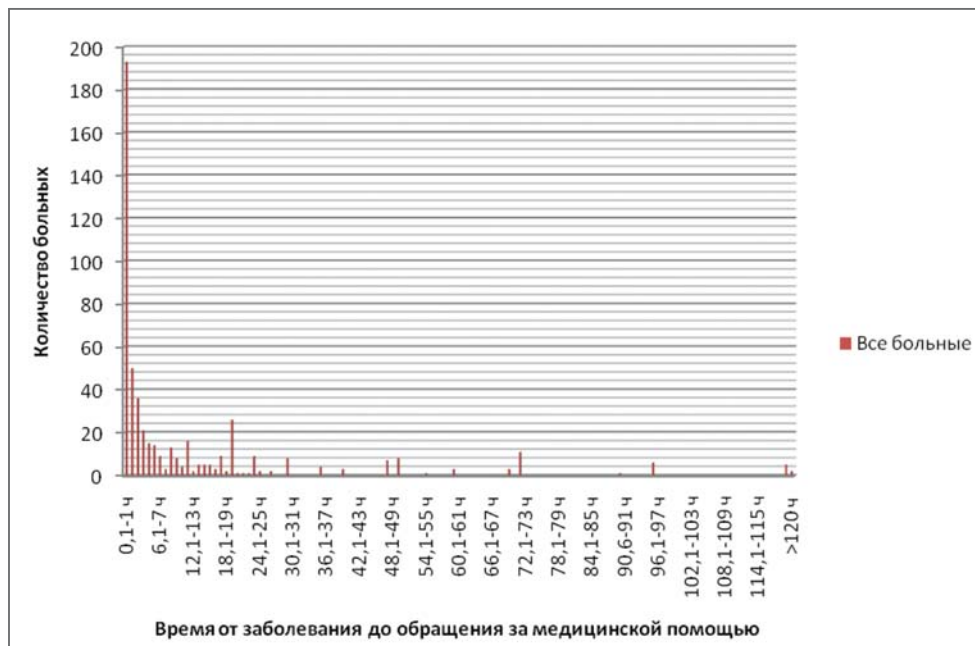


Рис. Время от появления симптомов ОНМК до обращения за медицинской помощью

так как не надеялись на положительный эффект от стационарного лечения, в 14 случаях имели место явные признаки ОНМК, но, учитывая возраст больных (от 72 до 88 лет), родственники тоже отказались от госпитализации, не надеясь на благополучный исход, в 36 случаях выраженность признаков ОНМК установить не удалось.

Из 393 госпитализированных время от первичного обращения до момента госпитализации составило от 0,5 до 120 ч, в среднем 3,86±10,76 ч. Такой разброс времени объясняется тем, что в 14 случаях больные или родственники вначале отказались от госпитализации, и лишь при повторном вызове бригады скорой помощи (как правило, на следующий день) их удавалось убедить в необходимости госпитализации, еще в девяти случаях первые признаки ОНМК были незначительными и медицинские работники (врач или фельдшер) их не распознали. Диагноз ОНМК был выставлен только при повторном обращении за медицинской помощью, в одном случае неправильная постановка диагноза при первичном обращении привела к отказу больного от госпитализации при первичном обращении за медицинской помощью.

Не последнюю роль в несвоевременной диагностике ОНМК сыграли такие факторы, как повышенная температура (трудность дифференцирования ОНМК и дисциркуляторной энцефалопатии на фоне ОРВИ в пожилом возрасте), появление нечетких признаков ОНМК на фоне злоупотребления алкоголем (дифференцирование с алкогольной интоксикацией), манифестация ОНМК судорогами (дифференцирование с алкогольной эпилепсией или постинсультной эпилепсией при повторном ОНМК).

**Таблица 5. Время от начала заболевания до первичного обращения за медицинской помощью в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета**

Сахарный диабет в анамнезе	Количество больных	Среднее время от начала заболевания до первичного обращения за медицинской помощью, ч
Отсутствует	453	12,34±24,10
В наличии	64	14,85±21,53

**Таблица 6. Время от начала заболевания до первичного обращения за медицинской помощью в зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертензии**

Артериальная гипертензия в анамнезе	Количество больных	Среднее время от начала заболевания до первичного обращения за медицинской помощью, ч
Отсутствует	169	11,98±18,72
В наличии	348	12,98±25,92

**Таблица 7. Время от начала заболевания до первичного обращения за медицинской помощью в зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе перенесенного ОНМК**

Перенесенный ОНМК в анамнезе	Количество больных	Среднее время от начала заболевания до первичного обращения за медицинской помощью, в ч
Отсутствует	377	12,88±24,78
В наличии	140	12,03±20,96



В.А. Несукай

Время от начала заболевания до первичного обращения за медицинской помощью в зависимости от социального статуса представлено в таблице 3.

Время от начала заболевания до первичного обращения за медицинской помощью в зависимости от выраженности симптоматики ОНМК представлено в таблице 4.

Время от начала заболевания до первичного обращения за медицинской помощью в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета представлено в таблице 5.

Время от начала заболевания до первичного обращения за медицинской помощью в зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертензии представлено в таблице 6.

Время от начала заболевания до первичного обращения за медицинской помощью в зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе перенесенного ОНМК представлено в таблице 7.

## Выводы

1. Для пациентов с ОНМК в г. Киеве характерно позднее обращение за медицинской помощью.

2. Выявлена тенденция к уменьшению времени обращения за медицинской помощью среди студентов и частных предпринимателей, у которых возникло ОНМК. Однако незначительное количество наблюдений делает полученные результаты статистически недостоверными.

3. Выявлена тенденция к уменьшению времени обращения за медицинской помощью при остром начале ОНМК и явных симптомах заболевания (результаты статистически недостоверны). Но даже в этом случае, учитывая время госпитализации (среднее время госпитализации больных с ОНМК по г. Киеву в связи с необходимостью предварительной консультации нейрохирурга составляет 3,86 ч), время от момента заболевания до момента госпитализации значительно превосходит «терапевтическое окно».

## Литература

- National Institute of Neurological Disorders and Stroke. For release: Thursday, March 04, 2004, <http://www.ninds.nih.gov/>
- Rethinking the timing of therapies for acute ischemic stroke. New breakthroughs are changing experts, by Deborah Gesensway, [http://www.todayshospital.com/index.php?b=articles\\_read&cnt=3](http://www.todayshospital.com/index.php?b=articles_read&cnt=3)
- Европейская база данных «Здоровье для всех». [http://data.euro.who.int/hfad/b/shell\\_ru.html](http://data.euro.who.int/hfad/b/shell_ru.html)
- Захаров В.В., Лечение ишемического инсульта. ММА им. Сеченова, «Русский медицинский журнал», т. 14, № 4, 2006 г.
- Кудряшов А.А. Анализ эпидемиологических показателей и факторов риска мозговых инсультов в популяции г. Тюмени (по данным регистра мозгового инсульта): диссертация... кандидата медицинских наук: 14.00.13 / Кудряшов Алексей Алексеевич; – Пермь, 2008. – 145 с.
- Мишаков А.Г., Исмаилов М.Ф., Галиуллин А.Н. Клинико-экспертная оценка госпитализированных больных с цереброваскулярной патологией (по материалам неврологического отделения г. Йошкар-Олы) // Неврологический вестник. – 2002. – Т. XXXIV, вып. 1-2. – С. 55-56.