

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Профессор Н.Б. МАНЬКОВСКИЙ, канд. мед. наук Н.В. КАРАБАНЬ

Институт геронтологии АМН Украины, Киев

Проведена оценка степени прогрессирующего течения болезни Паркинсона с позиции комплексного анализа возрастных особенностей клинической симптоматики на фоне патогенетической терапии. Проанализированы побочные эффекты основных классов противопаркинсонических препаратов при многолетнем применении на разных стадиях заболевания.

Болезнь Паркинсона (БП) является полиэтиологическим заболеванием, возникающим вследствие самых разнообразных поражений ЦНС — дегенеративных, токсических, инфекционных, травматических, сосудистых и др. [1, 2] БП представляет собой топический синдром поражения дофаминсинтезирующих нейронов экстрапирамидной нервной системы и характеризуется сочетанием ригидности, тремора и постуральной неустойчивости, к которым впоследствии присоединяются вегетативные расстройства и когнитивные дисфункции. БП (идиопатический паркинсонизм) выделена в отдельную нозологическую форму, в отличие от симптоматического паркинсонизма (вторичный паркинсонизм) и заболевания, в клинической картине которых имеются отдельные паркинсонические симптомы (мультисистемная дегенерация «плюс паркинсонизм»). При наличии общего синдрома двигательных нарушений эти заболевания значительно различаются по этиологии и патогенезу и нечувствительны к классической противопаркинсонической терапии [1, 3].

На долю БП приходится около 82% случаев паркинсонизма [4]. Единственно надежным критерием клинической диагностики БП считается специфическая реакция на леводопу, так называемый положительный леводопа-тест в виде ответного нивелирования двигательных нарушений. Типичным возрастом манифестации клинических симптомов БП считают 45 лет — 52 года. Важно отметить, что к этому времени происходит значительное снижение активности дофаминергической nigrostriatной системы, что позволяет отнести БП и к возрастзависимой патологии [5].

Согласно современным данным, БП считают болезнью нейромедиаторного обмена [3, 4, 6]. Специфической нейрохимической особенностью заболевания является недостаточность продукции дофамина (ДА) в базальных ганглиях и развитие ДОФА — дефицитарного нейромедиаторного дисбаланса. Клинические признаки БП появляются при потере не менее 70% дофамина в стриатуме. Недостаточность ДА-трансмиссии, развивающаяся вследствие дегенерации значительной части ДА-синтезирующих нейронов, приводит к повышению активности холинергической системы, ферментов катаболизма ДА-моноаминоксидазы (МАО-В) и катехоламинтрансферазы (КОМТ), а также к гиперактивации глутаматных рецепторов.

Целью настоящего исследования явилась оценка степени прогрессирующего течения БП с позиций комплексного анализа особенностей клинической симптоматики заболевания у 327 больных в возрасте 31 года — 74 лет со стадией заболевания 1,0–4,0 (по Hoehn a. Yahr), находящихся на диспансерном учете в Центре паркинсонизма Института геронтологии АМН Украины. Клиническая симптоматика оценивалась с помощью международной шкалы UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Fahn a. Elton, 1987).

Установлено, что темп прогрессирования БП зависит от возраста к началу болезни, адекватности фармакотерапии, наличия сопутствующих заболеваний. Были выделены три основных варианта течения заболевания: 1) быстрый, при котором смена стадий происходит в течение 1,5–2 лет; 2) умеренный, когда смена стадий наступает в период от 3 до 5 лет; 3) медленный со сменой стадий в период более 5 лет. Быстрый темп прогрессирования значительно чаще отмечался при начале болезни в возрасте от 61 до 70 лет, медленный темп наблюдался преимущественно при начале БП от 51 года до 60 лет.

В «чистом» виде клинические формы БП, соответствовавшие трем основным симптомам, — дрожательная, ригидная и акинетическая, наблюдались только в начальной стадии заболевания. По мере его прогрессирования в клинической картине обычно наблюдались сочетания этих симптомов, и тогда клиническая форма определялась в зависимости от преобладания одного симптома и выраженности сопутствующего симптома как акинетико-ригидная, ригидно-дрожательная, дрожательно-ригидная формы.

Клиническая форма БП в значительной степени связана с темпом его прогрессирования. Так, быстрый темп преобладал при акинетико-ригидной форме заболевания (60% наблюдений), умеренный чаще встречался при ригидно-дрожательной (49%), медленный темп значительно преобладал при дрожательно-ригидной клинической форме (54%) и не встречался при акинетико-ригидной форме БП.

В развитии БП как хронического прогрессирующего заболевания необходимо выделять стадии (этапы) болезни, которые характеризуются нарастанием выраженности ее проявления, т. е. нарастанием степени тяжести. При этом следует учитывать, что если степень тяжести симптоматики можно уменьшить

с помощью адекватной фармакотерапии, то изменить стадию болезни с помощью лечения нельзя. Надо полагать, что, только руководствуясь таким представлением, можно применять на практике понятие «стадия» и «степень тяжести» заболевания. Более того, судить о стадии болезни, соответствующей той или иной степени тяжести, можно лишь при кратковременной отмене лечения, что позволяет выявить реальную степень выраженности двигательных расстройств. Среди обследуемых нами больных преобладали пациенты с 1,5–3,0 стадией процесса. Прослеживалась четкая тенденция нарастания стадийности и степени тяжести заболевания по мере увеличения продолжительности БП. У большинства больных продолжительность заболевания составляла от 3 до 10 лет.

В процессе длительного (в течение 8–10 лет) наблюдения за клиническими проявлениями БП у 276 больных мы выделили различные типы течения заболевания: равномерно прогрессирующий (прогрессиентный) и прогрессиентно-ремиттирующий. Распределение по типу течения БП в зависимости от возраста к началу болезни среди обследованных нами больных представлено в табл. 1. Как видно из данных таблицы, в каждой возрастной группе значительно чаще встречается равномерно-прогрессиентный тип течения БП. Четкой зависимости типа течения от возраста к началу заболевания не наблюдалось. Следует отметить, что при прогрессиентно-ремиттирующем типе течения БП ухудшение состояния больных провоцировалось разнообразными факторами: обострением сопутствующих соматических заболеваний (52%), проведением оперативных вмешательств под общим наркозом (24%), приемом нейролептиков (18%), а также неадекватной фармакотерапией, особенно перерывами в приеме противопаркинсонических препаратов (44%).

При всех клинических формах БП чаще других встречался равномерно-прогрессиентный тип течения заболевания. При акинетико-ригидной форме в 65% наблюдений преобладал прогрессиентно-ремиттирующий тип течения.

Известно, что хроническое, прогрессиентное течение БП предусматривает пожизненный прием противопаркинсонических препаратов [1, 2, 7]. Современная стратегия терапии БП основана на применении средств патогенетического воздействия при одновременной профилактике лекарственных побочных явлений, возникающих вследствие определенной токсичности многих препаратов при многолетнем применении.

Тактическое направление медикаментозной терапии БП предусматривает применение фармакологических средств, воздействующих на различные звенья патогенеза заболевания, что обеспечивает регуляцию дофаминергической активности на синаптическом уровне, а также управление синтезом ДА с помощью воздействия на недофаминергическую нейротрансмиссию [3, 8]. В настоящее время существует несколько принципиальных возможностей восполнения дефицита ДА в базальных ганглиях больного БП: применение предшественников ДА в виде препаратов леводопа (наком, мадопар), использование агонистов ДА-рецепторов (бромкриптин, прамипексол), применение средств, тормозящих распад ДА (ингибиторы МАО-Б, ингибиторы КОМТ) или его обратный захват. Кроме того, при БП применяют препараты, блокирующие активность холинергической системы (холиноблокаторы) и глутаматергических рецепторов (амантадин).

Комплексный характер терапии БП определяется стратегией лечения, целью которой является регуляция ДА-ергической нейротрансмиссии в функциональных условиях ДА-синапса и пула ДА-нейронов, управление синтезом ДА путем воздействия на недофаминергическую нейротрансмиссию, уменьшение степени прогрессирования заболевания с помощью нейропротекции поврежденных ДА-нейронов. Этапность лечения БП определяется хроническим прогрессирующим характером течения заболевания и стадийностью патологического процесса. Подбор фармакологических средств в терапевтическом комплексе обуславливается стадией заболевания, доминирующим клиническим синдромом, индивидуальной переносимостью препаратов и зависит от психосоматического статуса, возраста больного и длительности заболевания. Однако, несмотря на соблюдение этих правил, у большинства больных при многолетней фармакотерапии БП неизбежно возникают побочные эффекты, что в значительной степени затрудняет эффективное патогенетическое лечение.

Нами были проанализированы побочные эффекты фармакотерапии у всех находившихся под наблюдением больных. Наиболее часто побочные явления наблюдались при применении дофасодержащих средств (ДСС) (58%), несколько реже — при назначении амантадина (44%) и холинолитиков (31%). Реже всего побочные эффекты отмечались при лечении ингибиторами МАО-Б (9%). При лечении холинолитиками чаще всего (15%) имели место вегетативные осложнения в виде сухости во рту, на-

Таблица 1

Распределение больных БП по типам течения заболевания в зависимости от возраста к началу болезни (%)

Тип течения БП	Возраст больных к началу болезни, лет					Всего
	31–40	41–50	51–60	61–70	70–74	
Равномерно-прогрессиентный	76,2±2,8	69,1±2,1	80,4±4,2	75,8±3,7	71,0±2,4	75,9±4,5
Прогрессиентно-ремиттирующий	24,2±1,5	31,6±1,8	20,5±1,2	25,3±1,5	29,1±1,7	24,1±1,8

рушения аккомодации, мочеиспускания. Терапия амантадином почти одинаково часто вызывала вегетативные (13%), а также неврологические (11%) побочные эффекты в виде возбуждения, бессонницы, головокружения, головной боли. Терапия ДСС чаще всего осложнялась неврологическими нарушениями (41%), большинство из которых составляли лекарственные дискинезии.

Фармакологическая эффективность и побочные эффекты ДСС, возникающие у больных БП вследствие многолетнего приема этих препаратов, требуют отдельной оценки, что связано с формированием так называемого клинического патоморфоза симптоматики и чрезвычайной трудности коррекции возникающих осложнений.

Частота побочных эффектов препаратов леводопы (наком, мадопар) в значительной степени определялась средней суточной дозой леводопы.

Анализ полученных результатов показал, что у больных, принимающих леводопу с ингибитором дофадекарбоксилазы (ИДК) при суточной дозе леводопы до 750 мг, частота гастроэнтерологических, сердечно-сосудистых и вегетативных побочных эффектов невелика. В то же время частота неврологических нарушений при приеме этой максимальной дозы достигает 58%. Если больной принимает ДСС в дозе, превышающей эмпирически установленную субмаксимальную суточную дозу (750 мг в пересчете на леводопу), частота побочных явлений значительно возрастает по сравнению с приемом дозы 560–750 мг: частота гастроэнтерологических нарушений — в 7 раз, сердечно-сосудистых — в 3–4 раза, вегетативно-трофических — в 3, психических — в 4 раза, и неврологических — вдвое. Это является дополнительным подтверждением положения, что многолетнее лечение больных БП с помощью леводопа/ИДК следует проводить, не превышая субмаксимальной дозы леводопы (750 мг/сутки).

При длительном течении БП и многолетней терапии ДСС мы наблюдали клинический патоморфоз симптомов, основные проявления которого заключались в дискинезиях и ряде специфических феноменов, проявлявшихся колебаниями двигательной активности в виде моторных флюктуаций в течение суток.

К этим феноменам относились феномен истощения эффекта разовой дозы (wearing off), феномен «включение — выключение» (on — off), застывания (freezing). Разнообразные дискинезии включали дистонию действия и периода «выключения», дискинезию «пика дозы», двухфазную дискинезию, пароксизмальную непредсказуемую дискинезию. У больных БП, получавших леводопу/ИДК свыше 5 лет, наиболее часто (48%) мы наблюдали дискинезию «пика дозы», каждый из других вариантов наблюдался с частотой от 8 до 22%.

Частота различных видов клинического патоморфоза симптомов БП показана в табл. 2.

Как видно из таблицы, частота лекарственных дискинезий, истощения эффекта суточной дозы ДСС, неравномерность действия ДСС в течение суток, феноменов «включение — выключение» и «застывание» нарастала при увеличении продолжительности болезни. Частота феномена истощения эффекта суточной дозы ДСС, совпадающая со снижением эффективности лечения, значительно возрастала после 10 лет течения заболевания.

Частота всех типов клинического патоморфоза увеличивается и при нарастании степени тяжести БП. Такие проявления клинического патоморфоза, как неравномерность действия ДСС в течение суток, когда одна и та же однократная доза ДСС хуже действует в определенные часы после приема, а также феномен «включение — выключение» и «застывание» наблюдаются только у больных БП с 3,0–4,0 стадиями заболевания. Следует подчеркнуть, что проявление клинического патоморфоза симптомов БП нарастает у больных при увеличении суточной дозы ДСС, особенно при превышении эмпирической максимальной суточной дозы леводопы выше 750–900 мг.

Анализ возрастных критериев риска или преимуществ использования основных антипаркинсонических средств, в том числе леводопасодержащих препаратов, дает основание считать приемлемым рубежом для оценки эффективности их действия условные периоды до и после 60 лет. Поскольку лечение леводопасодержащими препаратами у пациентов моложе 60 лет с ранним (до 45 лет) началом заболевания

Таблица 2

Частота лекарственных дискинезий и типов клинического патоморфоза в зависимости от продолжительности БП (%)

Тип клинического патоморфоза	Продолжительность болезни, лет			
	1–2, n = 45	3–5, n = 115	6–10, n = 81	Более 10, n = 56
Лекарственные дискинезии	11,2±1,4	19,6±2,1	30,2±2,4	33,5±2,8
Утренние дистонии	9,4±1,0	11,0±1,2	15,6±1,8	11,0±1,6
Истощение эффекта однократной дозы ДСС	22,3±2,2	22,7±2,1	21,7±2,7	26,0±2,9
Истощение эффекта суточной дозы ДСС	16,5±1,4	19,2±1,5	26,4±2,8	56,6±4,7
Неравномерность действия ДСС в течение суток	7,1±0,8	16,4±1,6	17,5±1,9	18,0±2,6
Феномен «включение — выключение»	5,7±0,6	10,4±1,2	12,2±1,4	16,2±1,8
Феномен «застывание»	7,4±0,9	9,0±0,8	12,8±1,7	19,4±2,1

Лечение основных вызванных леводопой осложнений у больных БП.

Вид осложнения	Лечение
Дискинезия периода окончания дозы (феномен «end of dose» или «wearing off»)	<p>А. Разделить имеющуюся суточную дозу леводопы на частые приемы (каждые 2–2,5 ч)</p> <p>Б. Пролонгированная форма леводопы (синемет-СR, наком-ретарт или мадопар ГСС)</p> <p>В. Агонисты дофаминовых рецепторов (бромокриптин, прамипексол)</p> <p>Г. Ингибиторы MAO-B (юмекс) и КОМТ (энтакапон)</p> <p>Д. Комплексный препарат леводопа/карбидопа/энтакапон (сталево)</p> <p>Е. Инфузии амантадина сульфата (ПК-МЕРЦ)</p>
Задержка клинического ответа на очередную разовую дозу	<p>А. Прием леводопы/ИДК до и в начале еды (на фоне антацидов) или мадопара быстрорастворимого</p> <p>Б. Ингибиторы MAO-B (юмекс)</p> <p>В. Низкобелковая диета.</p> <p>Г. Инфузии амантадина сульфата (ПК-МЕРЦ)</p>
Феномен «включение — выключение»	<p>А. Агонисты дофаминовых рецепторов (бромокриптин, прамипексол)</p> <p>Б. Пролонгированная форма леводопы (синемет-СR, наком-ретарт или мадопар ГСС)</p> <p>В. Мадопар быстрорастворимый</p> <p>Г. Ингибиторы MAO-B (юмекс)</p> <p>Д. Инфузии амантадина сульфата (ПК-МЕРЦ)</p> <p>Е. Комплексный препарат леводопа/карбидопа/энтакапон (сталево)</p>
Феномен «застывания» при ходьбе	<p>А. Увеличение суточной дозы леводопы</p> <p>Б. Ингибиторы MAO-B (юмекс)</p> <p>В. Агонисты дофаминовых рецепторов (бромокриптин, прамипексол)</p> <p>Г. Комплексный препарат леводопа/карбидопа/энтакапон (сталево)</p> <p>Д. Специальная ЛФК для тренировки походки.</p>

Примечание. Каждое из рекомендуемых лечебных мероприятий является терапией выбора, нуждается в предварительном тестировании и клиническом наблюдении.

часто осложняется развитием моторных флюктуаций и непроизвольных движений, следует считать проблематичной возможность долговременного применения препаратов в этой группе больных, а суточная доза леводопы не должна превышать 200–400 мг до тех пор, пока не появятся клинические признаки прогресса заболевания.

У больных БП старше 60 лет побочные явления при длительной леводопа-терапии возникали сравнительно редко.

По результатам долговременного наблюдения за 156 пациентами с БП среднего (45–59 лет) и пожилого (60 лет – 74 года) возраста с различной выраженностью заболевания, в течение 10–15 лет получавших леводопу/ИДК, установлено, что эффективность лечения зависит от возраста больного к началу болезни и длительности лечения. Так, эффективность леводопа-терапии снижается при увеличении длительности приема препаратов, причем более выраженно у больных среднего возраста. Значительная эффективность лечения в начале болезни чаще сочетается с возникновением побочных явлений впоследствии. Дискинетический синдром как осложнение леводопа-терапии более выражен у больных среднего возраста; в этом же возрасте он с наибольшей частотой трансформируется в феномен «включение — выключение». Когнитивные дисфункции у больных пожилого возраста как воз-

можные лекарственные осложнения могут быть обусловлены и многолетним применением препаратов леводопы.

Принципы лечения осложнений, вызванных длительным приемом леводопасодержащих препаратов, основанные на результатах долговременного наблюдения за течением БП у пациентов разного возраста, представлены в табл. 3.

Таким образом, в соответствии со стратегической целью патогенетического лечения БП терапия заболевания должна быть комплексной на всех стадиях его развития. Этапность лечения БП определяется хроническим прогрессирующим характером течения заболевания и стадийностью патологического процесса, доминирующим клиническим синдромом, возрастом больного, длительностью заболевания и индивидуальной чувствительностью к препаратам разных фармакологических классов. Значительная эффективность лечения в начале болезни обычно сочетается с возникновением побочных явлений впоследствии.

Выраженность побочных эффектов антипаркинсонической терапии у больных болезнью Паркинсона при многолетнем лечении дает основания рекомендовать дифференцированную терапию заболевания и определение дозозависимого эффекта каждого из препаратов с целью кратковременного и долговременного прогноза лечения.

Литература

1. Голубев В. Л., Левин Л. И., Вейн А. М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма.— М.: Медпресс, 1999.— 416 с.
2. Olanov C.W., Tatton W.G. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease // Ann. Rev. Neuros.— 1999.— Vol. 22.— P. 123–144.
3. Болезнь Паркинсона (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика) / Г.Н. Крыжановский, И.Н. Карабань, С.В. Магаева и др.— М.: Медицина, 2002.— 335 с.
4. Jankovič J. Theories on the ethiology and pathogenesis of Parkinson's disease // Neurology.— 1992, jul.— P. 21–23.
5. Фролькис В.В. Старение и увеличение продолжительности жизни.— Л.: Наука, 1998.— 239 с.
6. Бархатова В.П. Нейротрансмиттерная организация базальных ганглиев // Экстрапирамидные расстройства.— М.: Медпресс-информ, 2002.— С. 9–15.
7. Oertel W.H., Dodel R. Current therapeutic strategies of Parkinson's disease // Symptomatic v. prevential therapy.— Niederland, 2001.— P. 20–35.
8. Шток В. Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С. Экстрапирамидные расстройства.— М.: Медпресс-информ, 2002.— 606 с.

Поступила 03.11.2005

CLINICAL COURSE AND PHARMACOTHERAPY OF PARKINSON'S DISEASE AT VARIOUS STAGES

N.B. Mankovsky, N.V. Karaban

Summary

The degree of Parkinson's disease progress was evaluated based on a complex analysis of age-associated peculiarities of the clinical signs against a background of pathogenetic therapy. Side effects of main classes of anti-Parkinsonian drugs at many-year administration at different stages of the disease were analyzed.