

УДК 616.858-008.6-071.1-06:615.21

І. В. Богданова

ОСОБЛИВОСТІ ПРОЯВУ ДЕЯКИХ НЕМОТОРНИХ ФЕНОМЕНІВ ХВОРОБИ ПАРКІНСОНА НА ТЛІ ЛЕВОДОПАТЕРАПІЇ

И. В. Богданова

Особенности проявления некоторых немоторных феноменов болезни Паркинсона на фоне леводопатерапии

I. V. Bogdanova

Features of manifestation of some non-motor phenomena of Parkinson's disease on the background of levodopa therapy

На пізніх стадіях хвороби Паркінсона з'являється багато ускладнень, що пов'язані з тривалою терапією леводопою. Метою цього спостереження було дослідити вплив леводопатерапії на динаміку немоторних феноменів хвороби Паркінсона. Встановлено, що на пізніх стадіях хвороби Паркінсона немоторні прояви сприяють погіршанню якості життя та нерациональному прийому хворими терапевтичних препаратів, зокрема леводопи. Тому важливим є своєчасне визначення необхідності леводопатерапії та контроль за схемами використання препаратів леводопи.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, немоторні прояви, препарати леводопи

На поздних стадиях болезни Паркинсона появляется ряд осложнений, связанных с длительной терапией леводопой. Целью данного наблюдения было исследовать влияние леводопатерапии на динамику немоторных феноменов болезни Паркинсона. Установлено, что на поздних стадиях болезни Паркинсона немоторные проявления способствуют ухудшению качества жизни и нерациональному приему больными терапевтических препаратов, в частности леводопы. Поэтому важно своевременное определение необходимости леводопатерапии и контроль за схемами использования препаратов леводопы.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, немоторные проявления, препараты леводопы

In the late stages of Parkinson's disease there are a number of complications associated with prolonged therapy with levodopa. The aim of this observation was to investigate the effect of levodopa therapy on the dynamics of non-motor phenomena of Parkinson's disease. It is established that in the late stages of Parkinson's disease non-motor manifestations contribute to the deterioration of the quality of life and the irrational intake therapeutic medicines, in particular levodopa. Therefore, it is important to timely determine the need for levodopa therapy and to monitor the use of levodopa preparations.

Key words: Parkinson's disease, non-motor phenomena, levodopa preparations

На сучасному етапі хворобу Паркінсона (ХП) розглядають не як ізольоване ураження дофамінергічної системи, а як мультисистемне нейродегенеративне захворювання із залученням різних медіаторних систем, що зумовлює широкий спектр рухових, нервово-психічних та вегетативних розладів [1]. На пізніх стадіях ХП з'являється низка ускладнень, пов'язаних з тривалою терапією леводопою: поступово знижується чутливість рецепторів до неї, більш значущими стають коливання концентрації препарату, що зумовлюють моторні флуктуації з періодами непрогнозованих «виключень» та дискінезій, а також підсилюються симптоми, на які протипаркінсонічні препарати майже не діють — аксіальні рухові порушення, прояви вегетативної недостатності, депресія, деменція та інші психотичні розлади, які значно погіршують якість життя хворих та утруднюють терапевтичну корекцію [2, 3]. На тлі 10-річного прийому препаратів леводопи моторні флуктуації розвиваються у 60—85 % хворих [4], а у пацієнтів з раннім початком ХП коливання ефекту леводопи спостерігаються в більш ніж 90 % випадків вже в перші три роки леводопатерапії [2, 5]. Моторні флуктуації часто супроводжуються немоторними феноменами, що пов'язані з коливаннями вираженості психічних, сенсорних, вегетативних симптомів (немоторні флуктуації), що підсилює дезадаптивний вплив. В період «включення» можуть спостерігатися гіпоманіакальний стан, ейфорія, нав'язливі стани, імпульсивність, а в період «виключення» — дисфорія, тривога, серцебиття, задишка, імперативні позиви на сечовипускання, больові синдроми [2, 6, 7]. Немоторні прояви ХП через 7 років від початку захворювання не виявляються лише у 12 % хворих [1]. Такі порушення часто передують періоду «виключення»,

мають пароксизмальний характер та супроводжуються тривогою, неприємними очікуваннями періоду «виключення». Щоб якось зняти ці неприємні відчуття, запобігти «виключенню» моторних функцій, пацієнти час від часу самовільно збільшують однократну дозу леводопи, що замикає це порочне коло, та не тільки не вирішує, а, навпаки, поглиблює наявний психоемоційний та вегетативний дискорд. Часто протягом хвороби втрачається зв'язок цих пароксизмальних проявів з моментами «виключення», вони стають все менш прогнозованими.

З урахуванням вищевикладеного, метою нашого спостереження було дослідити вплив леводопатерапії на динаміку немоторних феноменів ХП.

У цій роботі пацієнтів поділено на групи за оцінку стадії та тяжкості захворювання, потребою в постійній замісній терапії, наявністю/відсутністю ускладнень терапії. Дослідження проведено на трьох групах хворих віком від 35 років з підтвердженим діагнозом ХП, з давністю захворювання (за анамнестичними даними) від трьох і більше років, які проходили обстеження й лікування в ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України».

I групу склали 50 хворих з симптоматикою, що відповідає стадіям (1—2) шкали Хен — Яра, в яких на момент обстеження захворювання не мало інвалідизуючого характеру й не було потреби в постійному прийомі препаратів леводопи.

II групу склали 95 хворих, тяжкість захворювання яких відповідала стадіям (2,5—3) шкали Хен — Яра, вони мали потребу у постійній терапії, але дози препаратів леводопи не перевищували 750 мг на добу, у пацієнтів цієї групи ускладнення терапії були або відсутніми, або вираженими не грубо. У II групі виокремлено підгрупи: пацієнти, в яких, незважаючи на потребу в постійній замісній терапії, вона не проводилася — 32 особи (підгрупа 2А)

та пацієнти, що отримували постійну коригувальну терапію препаратами леводопи — 63 особи (підгрупа 2Б).

III групу становили 55 хворих з тяжкістю захворювання, яка відповідає стадіям (3—5) шкали Хен — Яра, з потребою у високих дозах препаратів леводопи та (або) вираженими суб'єктивно значущими, інвалідизуючими ускладненнями терапії.

Контрольну групу склали 48 осіб відповідної вікової категорії без ознак неврологічної патології та інших коморбідних станів.

Аналіз даних порівняльної характеристики пацієнтів вище описаних груп і підгруп (табл. 1) свідчить, що

за віком хворі на різних стадіях ХП не мали суттєвої різниці. Цей факт можна розглядати як підтвердження припущення про генетичну неоднорідність ХП [8]. Темп прогресування процесу, посилення неврологічного дефекту, прояв інвалідизуючої сутності захворювання, необхідність розширення терапевтичних заходів і введення замісної дофамінергічної терапії, очевидно, залежать не стільки від давності початку захворювання й, власне, віку пацієнта, скільки від ендегенно зумовлених, можливо, генетично детермінованих чинників, що визначають швидкість прояву, «розгортання» та поліморфізм клінічної картини паркінсонізму.

Таблиця 1. Порівняльна характеристика хворих на хворобу Паркінсона

Параметр	Група дослідження				Контроль (n = 48)
	I (n = 50)	II (n = 95)		III (n = 55)	
		2A (n = 32)	2Б (n = 63)		
Вік, роки	63,1	65,9	63,3	64,8	61,7
Стать: чоловіки, %	46	46,9	50,8	54,5	45,8
жінки, %	54	53,1	49,2	45,5	54,2
Шкала UPDRS:					
Частина 1 (ментальний статус), бали	2,2 ± 0,15	4,3 ± 0,12	5,1 ± 0,2	9,0 ± 0,16	—
Частини 2, 3 (повсякденна і рухова активність), бали	39,6 ± 1,36	82,0 ± 0,88	80,5 ± 0,95	144,2 ± 1,66	—
Частина 4 (ускладнення терапії), бали	0	0	3,6 ± 0,3	14,8 ± 0,27	—
Шкала денної активності Шваба та Інгланда, %	85,0 ± 1,01	61,8 ± 0,57	62,2 ± 0,57	39,3 ± 1,07	—
Шкала MMSE, бали	27,15	25,76	26,6	22,3	28,0

У групах проводили оцінювання якості життя хворих за опитувальником PDQ-39 [9, 10], що включає 39 питань та висвітлює можливості адаптації хворого до фізичних, психічних, соціальних навантажень. Вираженість проблеми, з якою потенційно стикається пацієнт, пропонувалося оцінити якісно, обираючи варіант відповіді — «ніколи» (не мав такої проблеми), «рідко», «іноді», «часто», «завжди». Суб'єктивна оцінка якості життя як «доброї» збігалася з такою ситуацією, коли частота відповідей в позиціях «ніколи», «рідко» наголошувалася до 80 %, «часто» — не більше 10 % й такі пацієнти фактично не вибирали варіанта відповіді «завжди». Задовільною якість життя оцінювали пацієнти, що відповідали «ніколи», «рідко» з частотою до 50 %, «часто» і «завжди» — не більше ніж 20 %. Як незадовільну якість життя оцінювали пацієнти, що відповідали «завжди», «часто» на більш ніж 50 % питань, якщо ж пацієнт відповідав «часто», «завжди» на більш ніж 80 % питань, він оцінював свою якість життя як «дуже погану». Отримані дані про варіанти оцінки якості життя в групах дослідження (табл. 2) свідчать про поступове погіршення якості життя з посиленням тяжкості клінічного перебігу захворювання.

Таблиця 2. Результати оцінювання якості життя хворих на хворобу Паркінсона залежно від стадії (%)

Якість життя	Група хворих		
	I (n = 50)	II (n = 95)	III (n = 55)
Добра	34,0	20,0	9,1
Задовільна	54,0	40,0	38,2
Погана	12,0	29,5	30,9
Дуже погана	0	10,5	21,8

Під час проведення аналізу якості життя за тестом PDQ-39 з сумарною оцінкою таких категорій як рухливість, самообслуговування, активність у повсякденному житті, біль/дискомфорт, тривога/депресія у хворих встановлено, що одними зі значущих проявів, які погіршують якість життя, є немоторні прояви. Ці дані корелюють з літературними в тому, що на якість життя мають суттєвий вплив немоторні прояви, і вони ж гірше піддаються корекції протипаркінсонічними препаратами [11—13].

Особливості деяких немоторних проявів ХП зумовили такий стан проблеми. Усі хворі на ХП з давністю захворювання більше ніж три роки, тяжкістю, яка відповідає стадіям 3 і більш за шкалою Хен — Яра, мали флуктуації симптоматики залежно від часу прийому препаратів леводопи. Виявлено, що у період терапевтичної відповіді на леводопу 80 % хворих ситуації і події, які погіршують якість життя, вказували як «рідкісні» або такі, що «бувають іноді». У цей період у 60 % хворих не спостерігалось зовсім ніяких клінічних проявів, а у 30 % — були вегетовісцеральні пароксизмальні стани (панічні атаки) у легкій формі.

Інша картина спостерігалася наприкінці дії леводопи перед періодом виключення ("off"). У цей час у 45 % хворих фіксували помірні, у 40 % — виражені прояви, що характеризувалися коливанням артеріального тиску, кардіальним дискомфортом (зокрема, тахікардією), відчуттям аномального функціонування внутрішніх органів, больовою симптоматикою, ознобом, посиленою тривогою, страхом. Наприкінці дії леводопи, що супроводжувалася немоторними пароксизмальними проявами, 95 % хворих відповідали, що ситуації та події, які погіршують якість життя, спостерігаються «часто» і «завжди». Немоторні прояви кінця періоду дії препаратів леводопи мали тяжкий характер і входили до комплексу дискомфортичних відчуттів, що збігається з даними літератури [14, 15]. За часом появи немоторні (больові

та пароксизмальні феномени) передували руховим флуктуаціям типу моторного «виключення» і дискінезіям, тобто були свого роду їх передвісниками. Вони ж, мабуть, визначали ситуацію самостійного прийому хворими чергової дози леводопи.

Отже, характер деяких немоторних проявів і можливість хворих адаптуватися до них залежали від часу появи (період «включення» без дискінезій, період «включення» з дискінезіями, період «виключення»). Найбільш обтяжливими і суб'єктивно значущими були пароксизмальні прояви кінця періоду дії препаратів леводопи і періоду «виключення». Суттєве порушення якості життя та суб'єктивно тяжких немоторних проявів здебільшого визначали тенденцію до самостійного підвищення хворими добової дози леводопи з метою уникнути таких проявів. Це так само визначало у перспективі нові труднощі в лікуванні. Відбувалося формування залежності від протипаркінсонічних препаратів, у першу чергу, леводопи. Оскільки у міру збільшення тривалості лікування виявляється феномен звикання до терапії (доз і типів препаратів), потрібна своєчасна її корекція, застосування методів індивідуалізації терапевтичних схем. Практично найчастіше ситуація вирішується поступовим підвищенням доз препаратів, нерідко самостійно пацієнтами. У результаті формується драматична поліморфна клінічна картина пізніх стадій ХП, коли пацієнт стає залежним від високих доз препаратів замісної терапії. Відповідь на разову дозу може бути непередбачуваною (відсутньою, недостатньою, відстроченою).

Від загальної кількості пацієнтів, які одержували препарати леводопи, такі хворі складала 20 %. Загальними характеристиками особливостями хворих, схильних до перевищення доз і безконтрольного застосування препаратів леводопи, були низький освітній рівень, нерегулярне спостереження у лікаря-фахівця, акцент терапії тільки на препарати леводопи, пережитий акінетичний криз із вираженим суб'єктивним забарвленням. Стан акінетичного кризу переживали до 70 % хворих на ХП, що можливо спровоковано декомпенсацією супутніх захворювань,

індивідуально значущими подіями в житті, сезонними, метеорологічними та подібними чинниками.

Часто хворі не могли визначити можливу причину станів погіршення самопочуття та розвитку акінетичних проявів. Їх реагування на непередбачуваність подій супроводжувалося підвищенням рівня ситуаційної тривожності. Більш ніж 40 % хворих, що переживали тяжкі пароксизми акінезії, підвищували дози препаратів самостійно, провокуючи або посилюючи тим самим ускладнення леводопатерапії. Хворі пояснювали самостійне підвищення дози леводопи страхом повторення стану акінезії та бажанням його попередити.

Аналіз результатів оцінювання тривожності за тестом Спілбергера — Ханіна (табл. 3) свідчить про високий рівень особистісної тривожності в усіх групах хворих на відміну від здорових осіб, за винятком хворих III групи. Високий рівень особистісної тривожності, можливо, відбиває у хворих на ХП процес формування психосоматичної патології. Однак на пізніх стадіях захворювання (III група) спостерігається виснаження адаптивних можливостей і низький показник особистісної тривожності в них відображає, очевидно, збільшення депресивної симптоматики. Водночас, у хворих з тяжкими проявами ХП високий є рівень ситуаційної тривожності на відміну від контролю й пацієнтів з більш легкими проявами ХП. Цей дисонанс пов'язаний з клінічними особливостями, властивими пацієнтам III групи, в яких виявляються прояви флуктуації симптоматики та інші небажані феномени реагування на терапію. Найбільш високий рівень ситуаційної тривожності був у пацієнтів у період, що передував, й під час «виключення» при терапії препаратами леводопи або протягом декількох днів після виражених акінетичних станів. Надалі, навіть при достатній корекції паркінсонічного процесу, задовільному збереженні моторних функцій, відсутності виражених проявів паркінсонізму, такі хворі приймали препарати леводопи у завищених дозах і безконтрольно, що нерідко ставало причиною побутових конфліктів (хворий вимагав у родичів пігулку, шукав її, демонстрував реакції образи, нерозуміння і тому подібне).

Таблиця 3. Оцінка тривожності хворих за тестом Спілбергера — Ханіна (бали)

Показник	Група дослідження				Контроль (n = 48)
	I (n = 50)	II (n = 95)		III (n = 55)	
		2A (n = 32)	2B (n = 63)		
Рівень особистісної тривожності	50,77	53,95	53,97	30,61	37,18
Рівень реактивної (ситуаційної) тривожності	39,08	40,62	39,27	48,9	36,94

Під час реалізації тактики на оптимізацію терапії (введення ретардних форм леводопи, комбінування з препаратами інших класів), незважаючи на кращий контроль за клінічними проявами паркінсонізму та об'єктивне поліпшення стану, такі хворі не підтримували комплексні і прагнули повернутися до своїх початкових схем терапії (з акцентом на препарати леводопи швидкого та короткого періоду дії), аргументуючи тим, що вони «не відчують настання ефекту після прийому нових препаратів на відміну від звичного препарату леводопи». При цьому нерідко є ситуація, коли хворий приймає препарат леводопи у будь-який час, навіть при хорошому своєму стані (в період "он"), разова доза може складати більше таблетки (1,5—2 таблетки), добова — 10—12 таблеток. Ймовірно, одним з моментів, який зумовлює такі

особливості хворих на пізніх стадіях захворювання, є більший вплив на якість життя немоторних проявів паркінсонізму, ніж моторних (на відміну від ранніх стадій). Крім того, у хворих на ХП виявляються особистісні зміни, як-от фіксованість на соматичних відчуттях і переживаннях, труднощі в прийнятті рішень, формування ригідних стереотипів поведінкових та емоційних реакцій, а також афективні порушення у вигляді тривожно-депресивних проявів, ригідності афекту.

Логічно припустити, що такі поведінкові особливості у поєднанні з клінічними проявами паркінсонізму, зокрема немоторними феноменами типу пароксизмальних реакцій, можуть мати кореляцію з особливостями стану гомеостатичних систем. Відповідно до концепції вчених ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології

НАМН України» [16], пароксизмальні стани розглядають як адаптаційно-приспосувальні реакції, які дестабілюють загальну збудливість мозку, змінюють співвідношення процесів збудження — гальмування без поведінкових форм напруження і подолання, а завдяки внутрішнім біоінформаційним резервам. Завдяки механізму пароксизмальної активності мозку можливим є розвиток стійкого патологічного стану через механізми мобілізації лімбічного «пароксизмального мозку» і його перехід до нового адаптаційного стану. Але при тривалій або повторній зміні гомеостазу (що може спостерігатися у пацієнтів з ХП попередньо або в разі виникнення коливань концентрації леводопи) адаптаційні механізми порушуються, формується стійка пароксизмальна активність, яка втрачає своє сигнальне значення та біологічну доцільність, відбувається її трансформація в пароксизмальні стани.

Отже, на ґрунті аналізу клінічних критеріїв оцінки ступеня тяжкості ХП встановлено, що темп розвитку паркінсонічного процесу, посилення неврологічного дефекту, прояв інвалідизуючої сутності, потреба у розширенні терапевтичних заходів і введенні замісної дофамінергічної терапії не залежать від давності початку захворювання та віку пацієнта. Це так само є підтвердженням клінічного поліморфізму ХП. На пізніх стадіях ХП погіршення якості життя зумовлено нераціональним прийомом хворими терапевтичних препаратів, особливо леводопи. Тому важливим є пошук інформативних діагностичних і прогностичних критеріїв для оцінювання стадії перебігу захворювання й ефективності патогенетичної терапії, визначення потреби у леводопатерапії та контроль за схемами використання препаратів леводопи.

Список літератури

1. Болезнь Паркинсона (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика) / Крыжановский Г. Н., Карабань И. Н., Магаева С. В. [и др.]. Москва : Медицина, 2002. 335 с.
2. Московко С. П., Московко Г. С. Мир болезни Паркинсона. Киев : [б. и.], 2007. 30 с.
3. Моторні та немоторні прояви хвороби Паркінсона: патогенез та напрямки корекції / Московко С. П., Каліщук-Слободін Т. Н., Богданова І. В. [и др.] : за матеріалами II Міжнародного конгресу з хвороби Паркінсона (Глазго, Шотландія) // *Нейро News психоневрология и нейропсихиатрия*. 2010. № 7 (26). С. 30—35.
4. Голубев В. Л. Осложнения терапии в поздних стадиях болезни Паркинсона и возможные подходы к их коррекции // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2002. № 4. С. 52—56.

5. Naveed M., Donald G. Enhancing dopamine treatments: worth the effort? // *Neurodegenerative Disease Management*. 2012. Vol. 2, № 4. P. 365—373.

6. Богданова И. В. Проблемные аспекты леводопатерапии на современном этапе // *Экспериментальная і клінічна медицина*. 2011. № 3 (52). С. 127—132.

7. Lees A. J., Hardy J., Revesz T. Parkinson's disease // *Lancet*. 2009. Vol. 373. P. 2055—2066.

8. Генетические аспекты болезни Паркинсона / С. Н. Иллариошин, Т. Б. Загоровская, И. А. Иванова-Смоленская [и др.] // *Неврологический журнал*. 2002. № 5. С. 47—52.

9. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score / C. Jenkinson, R. Fitzpatrick, V. Peto [et al.] // *Age and Ageing*. 1997. Vol. 26 (5). P. 353—357.

10. Peto V., Jenkinson C., Fitzpatrick R. Determining minimally important differences for the PDQ-39 Parkinson's disease questionnaire // *Ibid*. 2001. Vol. 30. P. 299—302.

11. Слободін Т. М. Клініко-патогенетичні аспекти емоційних та когнітивних порушень при хворобі Паркінсона : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : спец. 14.01.15 «Нервові хвороби». Харків, 2011. 44 с.

12. Левин О. С., Смоленцева И. Г., Иванов А. К. Недвигательные флюктуации при болезни Паркинсона // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2010. № 3. С. 90—96.

13. Иванов А. К. Немоторные флюктуации при болезни Паркинсона : дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.11 (14.00.13) «Нервные болезни». Москва, 2010. 128 с.

14. Яковлева Л. А., Залялова З. А. Болевой синдром в структуре немоторных проявлений болезни Паркинсона // *Неврологический вестник*. 2009. Т. ХLI. С. 64—68.

15. Identification of motor and nonmotor wearing-off in Parkinson's disease: comparison of a patient questionnaire versus a clinician assessment / M. Stacy, A. Bowron, M. Guttman [et al.] // *MovDis*. 2005. Vol. 20. P. 726—733.

16. Марута Н. А., Колядко С. П., Воробьева Т. М. Концепция универсальной роли пароксизмального мозга в механизмах переходных состояний при невротических расстройствах // *Вісник психіатрії та психофармакотерапії*. 2006. № 1 (9). С. 10—12.

Надійшла до редакції 23.01.2018 р.

БОГДАНОВА Ірина Вячеславівна, доктор медичних наук, провідний науковий співробітник відділу нейроінфекцій та розсіяного склерозу Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна; e-mail: irynabogd23@gmail.com

BOHDANOVA Iryna, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of the Department of Neuroinfections and Multiple Sclerosis of State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: irynabogd23@gmail.com