



I. M. КАРАБАНЬ

I. M. Карабань, завідувач відділу клінічної фізіології і патології екстрапірамідної нервової системи ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», доктор медичних наук, професор

Хвороба Паркінсона: патогенетичні аспекти медикаментозної терапії та клінічного перебігу

Вступ

Хвороба Паркінсона (ХП) — хронічне прогресуюче захворювання головного мозку, переважно пов'язане з дегенерацією дофамінергічних нейронів чорної субстанції з накопиченням у них білка α -синуклеїну та утворенням особливих внутрішньоклітинних включень (тілець Леві), яке проявляється поєднанням гіпокінезії з ригідністю, тремором спокою та постуральною нестабільністю, а також широким спектром немоторних проявів — психічних, вегетативних, сенсорних та ін. [1, 2, 9, 30].

ХП, або ідіопатичний паркінсонізм, відокремлена в окрему нозологічну форму, на відміну від симптоматичного паркінсонізму (вторинний паркінсонізм) і захворювань, в клінічній картині яких мають місце окремі паркінсонічні симптоми — мультисистемна дегенерація з синдромом «паркінсонізм плюс» (табл. 1). Маючи спільний синдром рухових порушень, ці захворювання значно відрізняються за етіологією та патогенезом і не чутливі до класичної протипаркінсонічної терапії. Єдиним надійним критерієм, підтверджуючим клінічний діагноз ХП, вважається специфічна реакція на леводопу — позитивний леводоп-тест, результатом якого є регрес рухових порушень.

Типовим віком маніфестації клінічних симптомів ХП вважають 45–52 роки. Важливо відзначити, що до цього часу

відбувається значне зниження функціональної активності дофамінсинтезуючих нейронів нігростріарної системи, що дозволяє розглядати ХП і як асоційовану з віком патологію [7, 8, 19]. Фактором ризику розвитку ХП є вікова екстрапірамідна недостатність (ЕПН), симптоми якої чітко проявляються у міру старіння людини [1, 2]. У 7,5–10,0 % осіб старше 60 років вікова ЕПН трансформується в ХП [7]. Згідно з даними світової статистики, частота ХП становить від 60 до 187 [16], а в Україні — 133 на 100 тис. населення.

Патогенез

Згідно з сучасними даними ХП вважають хворобою нейромедіаторного обміну. Специфічною біохімічною особливістю захворювання є недостатність продукції дофаміну (ДА) в базальних гангліях і розвиток ДОФА-дефіцитного нейромедіаторного дисбалансу. Клінічні ознаки ХП проявляються при втраті не менше 70 % ДА в стріатумі (хвостатому ядрі і шкарлупі). Причиною виникнення рухових порушень є зменшення гальмівного дофамінового контролю, здійснюваного нігростріарною системою, і гіперактивація стріарних холінергічних нейронів [1, 18]. Недостатність ДА-трансмисії, що виникає внаслідок дегенерації значної частини ДА-синтезуючих нейронів, веде до підвищення активності ферментів катаболізму

Таблиця 1

Клінічна синдромологічна класифікація паркінсонізму

Етіологічна категорія	Основні нозологічні форми	Код МКХ-10
Первинний паркінсонізм	ХП	G 20
	Ювенільний паркінсонізм	G 23.8
Вторинний (симптома-тичний) паркінсонізм	Медикаментозний паркінсонізм	G 21.1
	Посттравматичний паркінсонізм	G 21.2
	Токсичний паркінсонізм	G 21.2
	Постенцефалітичний паркінсонізм	G 21.3
	Паркінсонізм при гідроцефалії	G 21.8/ G 22* ^{<}
	Судинний паркінсонізм	G 21.8/ G 22* ^{<}
Паркінсонізм при інших дегенеративних захворюваннях центральної нервової системи (паркінсонізм-плюс)	<i>Переважаючі спорадичні форми:</i>	
	Мультисистемна атрофія	G23.2/G90.3
	Прогресуючий над'ядерний параліч	G 23.1
	Хвороба дифузних тілець Леві	G 23.8
	Кортикобазальна дегенерація	G 23.8
	Геміпаркінсонізм-геміатрофія	G 23.8
	Хвороба Альцгеймера	G 30/ G 22*
	Хвороба Крейтцфельда — Якоба	A 81.0/ G 22*
	<i>Спадкові форми:</i>	
	Хвороба Гентінгтона	G 10
	Спіноцеребелярні дегенерації	G 11.2
	Хвороба Галлервордена — Шпатца	G 23.0
	Гепатолентикулярна дегенерація	E 83.0
	Палідарні дегенерації	G 23.8
	Сімейна кальцифікація базальних гангліїв	G 23.8
	Нейроакантоцитоз	G 23.8

Примітка. < Випадки вторинного паркінсонізму слід шифрувати в підрубриці G 21.8, якщо вони є єдиними чи основними проявами захворювання. В рубриці G 22* шифруються випадки вторинного паркінсонізму, причиною яких є основне захворювання, що шифрується в інших рубриках, наприклад: паркінсонізм, пов'язаний із цереброваскулярними захворюваннями, нормотензивною гідроцефалією та ін.

ДА-моноамінооксидази типу В (МАО-В) і катехол-О-метилтрансферази (КОМТ) та зміни функціональних взаємовідносин між ДА і збуджуючим медіатором глутаматом. У свою чергу, гіперактивація глутаматних рецепторів посилює потік іонів кальцію та накопичення кальцію в ДА-нейроні, що сприяє індукції механізмів пошкодження та загибелі нігрозстріарних нейронів.

Ключовим процесом, що призводить до загибелі нейронів при ХП, є надмірне накопичення в них білка α -синуклеїну, який і в нормі присутній в пресинаптичних закінченнях нейронів головного мозку. В спорадичних випадках ХП α -синуклеїн є основним компонентом тілець Леві, що дає підстави відносити ХП до синуклеїнопатій.

Важливу патогенетичну роль в процесі дегенерації відіграють також порушення функціонування мітохондрій і надмірне утворення активних форм кисню (оксидантний стрес); збільшення внутрішньоклітинної концентрації кальцію внаслідок впливу надмірної кількості збуджу-

ючих амінокислот (феномен ексайтотоксичності); запальна реакція мікроглії [2, 20, 24, 25, 26].

Клініко-патоморфологічні співставлення та нейровізуалізаційні дослідження показують, що перші симптоми хвороби з'являються, коли чисельність нейронів компактної частини чорної субстанції знижується більше ніж на 50 %, а вміст ДА в смугастому тілі на 80 %.

Морфологічні зміни при ХП локалізуються не лише в нігрозстріатумі, але і в інших відділах головного мозку (блідій кулі, ядрах середнього мозку, таламусі, блакитній плямі). Вважають, що рухові порушення у таких хворих обумовлені не лише функціональними змінами нейронних ансамблів в цих регіонах мозку, але і порушенням взаємовідносин між відповідними структурами стовбура, підкіркових утворень та кори.

Важливо відзначити, що синтез ДА здійснюється не в аксоні, а в тілі ДА-нейрона, що розташований в чорній субстанції, де відбуваються поетапні ферментативні перетворення в ланцюзі «фенілаланін →

тирозин → L-ДОФА → ДА» [1, 2, 21]. Тут ДА «складається» в гранули зберігання і за необхідності транспортується до міковезикул, розгалуження яких є пресинаптичною частиною ДА-синапсу. Вивільнення ДА в синаптичну щільність відбувається у вигляді кванта медіатора під впливом нервового імпульсу. Взаємодіючи з ДА-рецептором постсинаптичної мембрани, ДА викликає її деполаризацію, після чого 80 % вивільненого медіатора спрямовується в пресинаптичний простір згідно з механізмом зворотнього захоплення (re-uptake), а залишки ДА інактивуються з допомогою MAO-B і КОМТ.

Знання цих деталей синаптичної передачі необхідно для медикаментозного керування окремими етапами метаболізму нейромедіаторів при ХП.

ХП традиційно розглядається як захворювання, яке переважно вражає моторну сферу. Класичні рухові прояви ХП — гіпокінезія, ригідність, тремор спокою — спричинені дегенерацією дофамінергічних нейронів компактною частиною чорної субстанції і виникаючим внаслідок цього дефіцитом ДА в стріатумі. Але, окрім моторних симптомів, в клінічній картині ХП присутні і немоторні прояви. Більше того, в міру прогресування захворювання деякі з них набувають домінуючого клінічного значення, спричиняючи негативний вплив на якість життя пацієнтів, призводячи до їх інвалідизації та скорочуючи тривалість життя. Немоторні прояви ХП включають вегетативні, психічні, диссомнічні, сенсорні та деякі інші порушення [3, 5, 9].

Більшість немоторних проявів з'являються і наростають у міру прогресування захворювання — паралельно із посиленням рухових розладів, але деякі немоторні прояви, такі як порушення нюху, закрепи, депресія, розлади поведінки у сні з швидкими рухами очей (ШРО), больові синдроми, виникають до початку класичних моторних симптомів ХП. В зв'язку з цим говорять про «премоторні стадії» ХП. Відсутність специфічних симптомів робить клінічну діагностику ХП на «премоторній стадії» практично неможливою. Тим не менше, обстеження пацієнтів з подібними порушеннями з допомогою функціональних методів нейровізуалізації та деяких інших інструментальних методів, особли-

во якщо вони мають родичів, що страждають на ХП, — перспективний шлях до максимального раннього виявлення ХП.

Досягнуті за останні десятиліття успіхи щодо збільшення тривалості життя хворих на ХП призвели до того, що немоторні прояви все частіше проявляються на пізніх стадіях хвороби, особливо у осіб похилого віку. Згідно з даними Сіднейського мультицентрового дослідження, що включало спостереження за хворими на ХП протягом 20 років, немоторні симптоми, зазвичай резистентні до леводопи, інвалідизували пацієнтів у більшій мірі, ніж основні рухові прояви захворювання [2, 31].

Нове розуміння механізмів розвитку ролі немоторних проявів у структурі ХП має концепція Н. Braak і співавт. (2003), згідно з якою дегенеративний процес не обмежується компактною частиною чорної субстанції, а послідовно охоплює велику кількість мозкових структур. Н. Braak і співавт. виділили 6 стадій розвитку патологічного процесу при ХП [31]. Перша стадія характеризується дегенерацією нюхової цибулини і переднього нюхового ядра, яка клінічно може проявлятися порушенням нюху. Друга стадія характеризується залученням ядер стовбуру мозку, що контролюють афективні, вегетативні функції, цикл сон-неспанья, і може проявлятися розладами поведінки у сні із ШРО, депресією, закрепами. Класичні моторні прояви ХП з'являються лише на III і IV стадіях за Н. Braak, що пов'язано з поширенням дегенеративного процесу на чорну субстанцію. В фінальних V і VI стадіях тільця Леві з'являються в лімбічних структурах і корі головного мозку, що призводить до розвитку когнітивних, поведінкових і психотичних розладів [13, 31].

Відомо, що значна частина немоторних проявів резистентна до препаратів леводопи, що вказує на їх зв'язок з дисфункцією недофамінергічних систем: норадренергічних, серотонінергічних, холінергічних та ін. Тим не менше, часто немоторні прояви виникають чи посилюються у зв'язку з дією протипаркінсонічних засобів.

При оцінці темпу розвитку ХП, як хронічного прогресуючого захворювання, прийнято визначати стадії хвороби. Існують різні класифікації стадійності перебігу ХП. М. Б. Маньковський і співавт. (1982) виділяють три ступені захво-

рювання, розділяючи кожен із них на підгрупи А і Б відповідно до клініко-функціональних проявів прогресивності перебігу ХП. Початковим проявом захворювання відповідає І ступінь. Ступінь ІА характеризується нерізко вираженим аміостатичним симптомокомплексом, інколи невеликим тремтінням (або лише тремтіння). Порушення рухових функцій не спостерігається. Цей ступінь відповідає екстрапірамідній недостатності. Для ступеня ІБ характерна загальмованість активних рухів, більш виражене тремтіння, початкові вегетативні порушення. При ступені ІІ мають місце помірно виражені зміни. Ступінь ІІА характеризується підвищенням тону м'язів у двох чи більше кінцівках, помітним сповільненням активних рухів або практично постійним тремтінням, вираженою вегетативною симптоматикою; можуть порушуватися когнітивні функції. Такі хворі ще можуть виконувати свою професійну роботу, якщо вона не пов'язана з тонкими і точними рухами. При ступені ІІБ симптоматика ще більше наростає, часто порушена хода. Хворі вже не можуть працювати, але повністю себе обслуговують в побуті, виконують домашню роботу. Важкому ступеню захворювання відповідає ІІІ ступінь. Для ступеня ІІІА характерна виражена ригідність м'язів чи тремтіння, брадикінезія, порушення статики і ходи, різка вегетативна дисфункція, значні зміни вищої нервової діяльності, соматична патологія. Можливість самообслуговування обмежена. При ступені ІІІБ спостерігається майже повна знерухомленість, акінезія; хворі прикуті до ліжка, самообслуговування, навіть елементарне, неможливе, необхідний постійний сторонній догляд.

В даний час використовують міжнародну шкалу оцінки стадійності ХП

М. Hoehn і М. Yahr (1967) в модифікації О. Lindvall (1987), яка за своєю градацією повністю співпадає з функціональною класифікацією М. Б. Маньковського і співавт. (1982) (табл. 2).

Важливе значення для об'єктивізації етапів перебігу ХП набуває показник швидкості прогресування захворювання. Н. В. Федорова (2002) пропонує виділяти швидкий темп, який характеризується зміною стадій протягом 2 років, помірний — від 3 до 5 років і повільний — більше 5 років.

Залежно від переваги провідного симптому в тріаді рухових порушень визначають клінічну форму ХП: акінетико-ригідно-тремтливу, ригідно-акінетико-тремтливу або тремтливо-акінетико-ригідну.

Критерії

«включення-виключення»

Існує більше тридцяти неврологічних синдромів, схожих за клінічною картиною з ХП. Тому для того, щоб правильно діагностувати захворювання і призначити ефективне патогенетично значуще лікування, необхідна консультація лікаря, який має профільну спеціалізацію з екстрапірамідної патології. Спочатку виставляють синдромальний діагноз паркінсонізму, при цьому враховують міжнародні критерії «включення-виключення» (А. Hughes, 1992 та UK Brain Bank Criteria), а також вік хворого і супутню патологію [10].

На сьогодні існують сучасні методи діагностики ХП, такі як клінічний леводопатест, позитронно-емісійна томографія (ПЕТ), електроміографія (ЕМГ).

Для постановки леводопатесту протягом п'яти днів хворий повинен приймати леводопамісні препарати (Левокон, Након або Мадопар) в добовій дозі 200–250 мг, розділених на три прийоми, після чого

Таблиця 2

Стадії захворювання за М. Hoehn та М. Yahr (1967)

Стадія 0	Немає ознак захворювання
Стадія 1	Односторонній процес (тільки кінцівки)
Стадія 1,5	Односторонній процес (кінцівки та одноіменна сторона тулуба)
Стадія 2	Двосторонній процес без порушення рівноваги
Стадія 2,5	Початкові прояви двостороннього процесу з поверненням до норми при дослідженні
Стадія 3	Від початкових до помірних проявів двостороннього процесу, деяка нестабільність пози, самообслуговування збережено
Стадія 4	Виражена інвалідизація зі збереженням самообслуговування, здатності до прогулянок
Стадія 5	Повна інвалідизація, безпорадність

реєструють ступінь зміни (зменшення) показників рухових функцій з допомогою спеціалізованої шкали Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS; III частина, моторна активність) [17]. Якщо очікувана відповідь на леводопа-тестування не спостерігається, то з найбільшою вірогідністю захворювання не можна розцінювати як ХП. Одним із достовірних методів діагностики захворювання вважається ПЕТ, яка дозволяє виявити зниження активності дофамінергічної системи у відповідь на доведення Fluorodopa ще на доклінічних стадіях. Метод, який доступний для застосування в неврологічній клініці, це ЕМГ. Важливою перевагою цього методу є його інформативність для виявлення субклінічних і початкових проявів захворювання, а також при оцінці ефективності протипаркінсонічних препаратів.

Принципи терапії

Традиційно лікарські засоби для лікування ХП розглядали як виключно симптоматичну терапію. Раніше існувала думка, що лікування на початкових стадіях ХП не потрібно починати до тих пір, доки симптоми паркінсонізму не почнуть впливати на соціальну, побутову та професійну активність хворого [9, 14]. Однак досягнення у вивченні патогенезу ХП і поява нових ефективних препаратів внесли відповідні зміни в стратегію і тактику патогенетичної терапії захворювання. Нещодавні дослідження із застосуванням нейровізуалізаційних методів показали, що латентний період від початку загибелі нігростріарних нейронів до появи перших рухових симптомів ХП становить від 6 до 7 років [14]. Посилення рухових порушень на ранній стадії ХП відбувається відносно швидко: за 1-й рік спостереження оцінка по шкалі UPDRS збільшується на 8–10 балів, що супроводжується значним погіршенням якості життя [13].

Вважають, що раннє призначення симптоматичної терапії має сприятливий вплив щодо близького та тривалого покращення рухових симптомів, якості життя і зменшення вірогідності ранньої появи моторних флуктуацій і дискінезій [1, 9, 27]. Наразі з'явилося теоретичне і практичне підґрунтя для перегляду традиційного погляду на терміни початку дофамінергічної терапії при ХП. Початок лікування одразу після діагностики

захворювання розглядається як більш перспективна і ефективна стратегія фармакотерапії ХП.

Сучасна стратегія терапії ХП передбачає застосування засобів патогенетичного впливу із одночасною профілактикою медикаментозних побічних ефектів, що виникають з огляду на значну токсичність багатьох препаратів при багаторічному їх призначенні [1, 24, 27].

Г. Н. Крижановським і співавт. (2002) сформульована концепція комплексної патогенетичної терапії (КПТ) ХП. Принцип КПТ полягає в поєднаному впливі лікарських засобів на різні ланки патологічного процесу. Оскільки між ланками патологічної системи паркінсонічного синдрому існують взаємопотенціюючі зв'язки, така терапія несе більш значущий лікувальний ефект у порівнянні з результатом дії кожного препарату на окрему ланку патологічної системи (монотерапія). Цей ефект може бути досягнутий застосуванням протипаркінсонічних засобів у зменшених дозах, що знижує вірогідність потенціації нейротоксичної дії препаратів і розвитку побічних явищ з вторинними медикаментозними синдромами, боротьба з якими може бути значно важчою, ніж із основною хворобою.

Основні напрямки комплексної патогенетичної терапії

Повинні зводитись до наступних:

- регуляція дофамінергічної трансмісії в функціональних умовах ДА-синапса і пула ДА-нейронів;
- керування синтезом ДА шляхом впливу на недофамінергічну нейротрансмісію;
- зменшення ступеня прогресування захворювання з допомогою нейропротекції ушкоджених ДА-нейронів.

Тактика ведення пацієнтів з ХП залежить від вираженості функціональної недостатності, віку хворого, когнітивних та інших немоторних порушень, індивідуальної чутливості до препаратів, фармакоекономічних міркувань.

Завданням протипаркінсонічної терапії є відновлення порушених рухових функцій і підтримання оптимальної мобільності пацієнта протягом максимально тривалого періоду часу при зведенні до мінімуму ризику побічних явищ та віддалених ускладнень терапії. Окрім

підтримання рухової функції, слід прагнути до максимально можливої корекції немоторних проявів.

Оскільки дефіцит ДА в нігостріатумі при ХП є ключовим механізмом патогенезу захворювання, хворі потребують дофамінергічної замісної терапії. Загальновизнано, що леводопа, тобто лівообертаючий ізомер ДА, що проникає через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), є найбільш адекватним препаратом для контролю паркінсонічних симптомів. На сьогодні леводопа в чистому вигляді не використовується внаслідок виражених побічних ефектів. Категорично не можна вважати виправданими попередні рекомендації доводити добову дозу препарату до 3–8 г. Сучасні леводопамісні препарати складаються з комбінації леводопи з інгібітором дофадекарбоксілази (ІДК) — карбідопою або бенсеразидом. Ці інгібітори не проникають через ГЕБ і блокують перетворення екзогенно введеної леводопи в ДА тільки на периферії, збільшуючи тим самим концентрацію медіатора в нігостріатумі. Мета леводопа-терапії — не ліквідувати повністю усі симптоми захворювання, а в достатній мірі покращити стан хворого при якомога меншій добовій дозі [22, 23].

За силою впливу на симптоми паркінсонізму леводопамісні препарати перевершують усі інші засоби, що є у розпорядженні сучасної фармакотерапії цього захворювання. На ранніх стадіях захворювання у деяких хворих леводопа може повністю нівелювати усі симптоми, роблячи хворого ззовні здоровим. Цей період лікування в спеціальній літературі має образну назву «honey moon» — «медовий місяць» (англ.) [2].

На думку багатьох спеціалістів, лікування леводопою є класичною замісною терапією, викликає покращення стану хворих, але не зупиняє прогресування захворювання [22, 27].

Дві основні причини — властивість леводопи бути нейротоксичною і поява при тривалому лікуванні ускладнень, викликаних застосуванням леводопи, — змушують утримуватись від замісної терапії до тих пір, доки паркінсонічні симптоми явно не почнуть інвалідизувати хворих.

Інші засоби, в тому числі дофамінергічні (амантадин, агоністи ДА-рецепторів, селегелін та ін.), не можуть конкурува-

ти з леводопамісними препаратами за вираженістю протипаркінсонічної дії.

На ранніх стадіях ХП як терапію першого етапу доцільно застосовувати ДА-агоністи, які в сучасних умовах відіграють все більшу роль і в лікуванні виражених стадій ХП з метою леводопамісного ефекту, особливо на фоні вже існуючих ускладнень лікування. Крім того, ДА-агоністи стимулюють пресинаптичні рецептори, що знижує рівень оксидантного стресу і забезпечує нейропротекторний ефект у відношенні ДА-нейронів [15, 25, 28].

Важливим напрямком в патогенетичній терапії ХП є застосування інгібіторів катаболізму ДА в базальних гангліях. Вважається, що інгібітори MAO-B повинні призначатися хворим на ХП як препарати безумовного вибору відразу ж, як тільки захворювання діагностовано. На початкових стадіях інгібітори MAO-B можна застосовувати як монотерапію, на більш пізніх стадіях — в поєднанні з леводопамісними препаратами, що забезпечує зниження доз останніх на 20–30 % і сприяє зменшенню побічних явищ багаторічної лікарської терапії [27].

До нової генерації протипаркінсонічних препаратів відносяться інгібітори КОМТ-фермента, який приймає участь у розпаді ДА [1, 2, 9, 24]. Такий препарат як ентакапон зарекомендував себе як облігатний засіб, призначений для лікування і профілактики викликаних леводопою гіперкінезів і дискінезій. В теперішній час синтезований і застосовується в країнах Європи препарат Сталево, який представляє собою комбінацію леводопи / карбідопи з ентакапоном в одній таблетці.

Окремої оцінки заслуговує багатолітня практика застосування антихолінергічних засобів. Вважається, що клінічне застосування антихолінергіків повинно бути строго диференційованим внаслідок частого розвитку таких побічних явищ, як послаблення когнітивних функцій, деменція, галюцинації, тазові розлади. Вважають, що це може бути пов'язано із специфічним ефектом впливу даного класу препаратів на холінергічні нейрони кори, особливо у хворих на ХП з підвищеним ризиком розвитку деменції. За даними статистики, у хворих, які не отримували антихолінергіки, клінічні симптоми деменції виникають в 46 %

випадків, а у пацієнтів, які приймали ці препарати, в 93 % випадків [9, 27]. Розуміючи відповідну важливість указаних фактів для клініцистів, слід підкреслити, що антихолінергіки все ж продовжують відігравати важливу роль в патогенетичній терапії ХП, особливо у випадках недостатньої ефективності препаратів дофамінергічного ряду.

Сучасні успіхи в лікуванні ХП пов'язані з новими уявленнями про механізм дії амантадину (стимуляція вивільнення ДА із нейрональних депо, підвищення чутливості рецепторів до ДА, гальмування процесу зворотного поглинання медіатора пресинаптичним нейроном) [11]. Показано, що амантадин значно послаблює збудливі глутаматні кортикостріарні впливи на холінергічні нейрони, зважаючи на що препарати цього класу відносять до групи антагоністів глутаматних рецепторів, до непрямих антихолінергіків і нейропротекторів. Як самостійний засіб амантадин добре зарекомендував себе в лікуванні початкових стадій ХП, а застосування його в комплексній терапії захворювання дозволяє зменшити добові дози леводопи і вираженість побічних явищ [29].

До нових технологій лікарської терапії слід віднести дуодоба-помпу, апоморфін в помпі і для підшкірних ін'єкцій, новий селективний інгібітор MAO-B разагілін (Азилект) і агоніст ДА-рецепторів ротиготин в трансдермальній формі (пластир), показання для призначення яких повинні бути розглянуті окремо.

Представлені класи лікарських засобів патогенетичної дії ефективно впливають на клінічну симптоматику ХП. Проте, необоротна дегенерація значної популяції ДА-нейронів нігростріатуму, яка відбувається при цьому захворюванні, і обґрунтовує необхідність довічного прийому протипаркінсонічних препаратів.

Як уже було зазначено, одним із стратегічних напрямків консервативного лікування ХП є використання принципу комплексної патогенетичної терапії, який полягає в поєднаному медикаментозному впливі на окремі ланки патогенезу захворювання з метою взаємного потенціювання ефектів препаратів і мінімалізації їх добових доз [1].

У процесі тривалого (протягом 8–10 років) спостереження за клінічним перебігом ХП у 276 пацієнтів, що перебувають

на обліку у відділенні екстрапірамідних захворювань нервової системи Державної установи «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України», були проаналізовані особливості впливу комплексної патогенетичної терапії на основні симптоми захворювання і частоту побічних явищ при використанні основних класів протипаркінсонічних препаратів [1].

Етапність лікування ХП визначалась хронічним прогресуючим характером перебігу захворювання і стадійністю патологічного процесу. Підбір фармакологічних засобів в терапевтичній комплекс був обумовлений стадією захворювання, домінуючим клінічним синдромом, індивідуальною переносимістю препаратів і залежав від психосоматичного статусу, віку пацієнта і тривалості захворювання. Проте, незважаючи на дотримання цих правил, у більшості пацієнтів немичуче виникали побічні явища при багаторічній фармакотерапії ХП, що значною мірою перешкоджало ефективному патогенетичному лікуванню.

Встановлено, що найчастіше побічні явища спостерігались при застосуванні дофамінічних препаратів (ДВП) — в 58 %; дещо рідше при призначенні амантадину (44 %) і холінолітиків (31 %). Найрідше побічні явища виникали при лікуванні інгібіторами MAO-B (9 %). При лікуванні холінолітиками частіш за все спостерігались побічні явища у вегетативній нервовій системі, а саме сухість в роті (51 %), порушення акомодатції та сечовиділення. Терапія амантадином майже однаково часто викликала вегетативні побічні ефекти (13 %), а також неврологічні (11 %) — такі як збудження, безсоння, головокружіння, головний біль. Терапія ДВП частіш за все ускладнювалась неврологічними побічними ефектами (41 %), більшість з яких складала лікарські дискінезії.

Частота побічних явищ препаратів леводопи в значній мірі визначається добовою дозою леводопи. Аналіз отриманих результатів показав, що у хворих, які приймали леводопу з ІДК при добовій дозі леводопи до 750 мг, частота гастроентеральних, серцево-судинних і вегетативних побічних явищ досить низька. В той же час, частота неврологічних побічних ефектів при прийомі цієї максимальної дози становила 58 %. Якщо пацієнт

приймав ДВП в дозі, що перевищує емпірично встановлену субмаксимальну добову дозу (500 мг в перерахунку на леводопу), частота побічних ефектів значно зростала в порівнянні з прийомом дози 375–500 мг: частота гастроентеральних побічних ефектів в 7, серцево-судинних в 3–4, психічних в 4 і неврологічних в 2 рази. Цей факт є додатковим підтвердженням того, що багатолітнє лікування ХП за допомогою препаратів леводопи / ІДК слід проводити, не перевищуючи субмаксимальну дозу леводопи 500 мг [4, 6].

При тривалому перебігу ХП і багаторічній терапії ДВП настають зміни клінічної картини захворювання, так званій клінічній поліморфоз симптомів, до основних проявів якого відносяться дискінезії, а також ряд специфічних феноменів, які проявляються коливаннями рухової активності у вигляді рухових флуктуацій протягом доби [1, 2, 9, 27]. До цих феноменів відносяться феномен виснаження ефекту разової дози («wearing off»), феномен «включення-виключення» («on-off»), феномен «застигання» («freezing»). Різноманітні дискінезії включають дистонію дії і періоду «виключення», дискінезію «піка дози», двофазну дискінезію, пароксизмальну непередбачувану дискінезію та інші. У пацієнтів з ХП, які отримували леводопу / ІДК більше 5 років, найчастіше (48 % випадків) спостерігається дискінезія «піка дози»; кожний інший варіант спостерігався з частотою від 8 до 22 %.

Частота лікарських дискінезій, виснаження ефекту добової дози ДВП, нерівномірність дії ДВП протягом доби, феномен «включення-виключення» і «застигання» наростають при збільшенні тривалості захворювання. Вираженість феномену виснаження ефекту добової дози ДВП, яка співпадає із зниженням ефективності лікування, значно зростає після 10 років перебігу захворювання [4, 6, 9].

Частота всіх типів клінічного патоморфозу збільшується і при наростанні ступеня тяжкості ХП. Такі прояви клінічного патоморфозу, як нерівномірність дії ДВП протягом доби, коли така ж сама доза гірше діє в певні часи після прийому, а також феномени «включення-виключення» і «застигання» спостерігалися тільки у хворих на ХП при III–IV стадії захворювання.

Слід підкреслити, що прояви клінічного патоморфозу симптомів ХП наростали у пацієнтів при збільшенні добової дози ДВП, особливо при перевищенні емпіричної максимальної добової дози леводопи більше 750 мг.

При аналізі вікових критеріїв ризику або переваг використання основних протипаркінсонічних засобів, в тому числі леводопамісних препаратів, ми вважаємо прийнятною межею для оцінки ефективності їх дії умовні періоди до і після 60 років. Оскільки лікування леводопамісними препаратами у пацієнтів молодших за 60 років з раннім початком захворювання (до 45 років) часто ускладнюється розвитком рухових флуктуацій і мимовільних рухів, слід вважати проблематичною можливість застосування препаратів в цій групі пацієнтів, а добова доза леводопи не повинна перевищувати 200–400 мг до того часу, поки не з'являться ознаки прогресу захворювання [2, 6].

Побічні явища внаслідок тривалої терапії леводопою виникали порівняно рідко у хворих старших 60 років. За результатами довготривалого спостереження за 156 пацієнтами з ХП середнього (49–59 років) і похилого (60–74 роки) віку з різною вираженістю захворювання, які протягом 10–15 років отримували леводопу / ІДК, встановлено, що ефективність лікування залежить від віку пацієнта до початку захворювання і тривалості лікування. Так, ефективність терапії леводопою знижується при збільшенні прийому препаратів, що більш виражено у хворих середнього віку. Значна ефективність лікування на початку хвороби частіше поєднується з виникненням побічних явищ в подальшому.

Дискінетичний синдром як ускладнення терапії леводопою більше виражений у хворих середнього віку, в тому ж віці він з найбільшою частотою трансформується у феномен «включення-виключення». Когнітивні дисфункції у хворих похилого віку як можливе ускладнення прийому лікарських засобів можуть бути обумовлені багаторічним застосуванням препаратів леводопи.

В структуру комплексної патогенетичної терапії при ХП входить і нейрохірургічне лікування [32]. Вважають, що застосування нейрохірургічних методів лікування ХП виправдане у випадках

явної неефективності консервативної терапії. Показаннями до хірургічного методу лікування є значне зниження ефективності терапії леводопою, прогресуюча інвалідизація. Показання для оперативного втручання слід визначати з обов'язковим врахуванням етико-деонтологічних аспектів. Хворі та члени їх родин повинні бути поінформовані про відсутність абсолютних гарантій користі хірургічного лікування, вірогідність розвитку післяопераційних ускладнень з ризиком для життя в 1–2 % випадків, необхідність довічного проведення патогенетичної терапії, оскільки операція не позбавляє хворого від ХП, а лише пом'якшує окремі симптоми захворювання.

Останні півтора десятка років охарактеризувались впровадженням в практику лікування хвороби рухів принципово нової функціональної нейрохірургічної технології — високочастотної стимуляції глибинних відділів мозку, або глибинної стимуляції мозку (ГСМ), в англійській літературі — deep brain stimulation (DBS). Вона була вперше запропонована групою французьких нейрохірургів з Гренобля (A. L. Benabid, P. Pollak). Суть методу полягає в стереотаксичній імплантації електроду в мозкову «мішень» і виконанні його стимуляції імпульсним генератором в спеціально підбраному режимі. Дана технологія пройшла успішну апробацію на тисячах хворих з паркінсонізмом (особливо при тремтливому фенотипі захворювання), різними формами ідіопатичної і симптоматичної дистонії, есенціальним тремором та іншими важкими і часто некурабельними станами. Технологія ГСМ довела свою високу ефективність та надійність, низький ризик побічних ефектів, можливість здійснення тривалої стимуляції з підтримкою гідної якості життя оперованих пацієнтів і членів їх родин. Важливою перевагою ГСМ є можливість виконання двосторонньої операції без небезпеки розвитку порушення бульбарних функцій [12]. Слід відзначити, в той же час, незважаючи на беззаперечну клінічну ефективність операції, після виконання ГСМ не досягається припинення прогресування нейродегенеративного процесу. Звертає на себе увагу також поява повідомлень, що стосуються деяких ускладнень

з боку емоційно-вольової, поведінкової та когнітивних сфер при хронічній багаторічній ГСМ, що потребує детального подальшого дослідження та аналізу тонких нейрофізіологічних механізмів дії даної процедури.

Українська асоціація з проблем ХП

Спеціалісти української школи, що займаються проблемою паркінсонізму, пройшли значний шлях, який відзначився значними досягненнями. Наукові та практичні розробки в області діагностики та лікування цього захворювання дозволили ще в 1972 р. (за ініціативою професора М. Б. Маньковського) на базі Інституту геронтології Академії медичних наук СРСР (зараз це ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова» НАМН України) вперше в колишньому Радянському Союзі відкрити спеціалізоване відділення екстрапірамідних захворювань з центром паркінсонізму. Вибраний напрямок та методи надання медичної допомоги хворим на паркінсонізм виявились досить перспективними для подальшого розвитку.

Черговим організаційним етапом створення структури громадської медичної організації, яка б об'єднувала хворих на ХП і спеціалістів, що займаються проблемою паркінсонізму, було створення в 1994 р. Української асоціації з проблеми паркінсонізму. Асоціація піднесла роботу з соціальної реабілітації хворих на більш високий рівень.

В 1997 р. наша Асоціація прийнята до Європейського паркінсонічного союзу (European Parkinson's disease association — EPDA). В 2001, 2004 і 2009 рр. в м. Києві з ініціативи EPDA проведені міжнародні симпозиуми «Хвороба Паркінсона: реальність і перспектива», на яких були обговорені сучасні аспекти діагностики, лікування і реабілітації хворих на ХП. Слід вважати, що перспективними напрямками терапії майбутнього є розробка нових і вдосконалення сучасних лікарських форм і методів стереотаксичної нейрохірургії, активація синтезу ендогенних нейротрофічних факторів, а також імплантація клітин, переформованих на синтез ДА і трофогенів методами генної інженерії.

Список літератури

1. Болезнь Паркинсона (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика) / Г. Н. Крыжановский, И. Н. Карабань, С. В. Магаева [и др.]. — М. : Медицина, 2002. — 335 с.
2. Голубев В. Л. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма / В. Л. Голубев, Я. И. Левин, А. М. Вейн. — М. : МЕДпресс, 1999. — 416 с.
3. Деменция: руководство для врачей / Н. Н. Яхно, В. В. Захаров, А. Б. Локшина [и др.]. — М. : Медпресс-информ, 2010. — 264 с.
4. Карабань Н. В. Комплексна патогенетична терапія хвороби Паркінсона (клінічні, діагностичні, медико-соціальні аспекти) / Н. В. Карабань. — Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук. — Київ, 2007. — 33 с.
5. Левин О. С. Психические расстройства при болезни Паркинсона и их коррекция / О. С. Левин // Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению / ред. В. Н. Шток, И. А. Иванова-Смоленская, О. С. Левин. — М. : Медпресс-информ, 2002. — С.125–151.
6. Маньковский Н. Б. Особенности клинического течения и фармакотерапии болезни Паркинсона на разных этапах развития заболевания / Н. Б. Маньковский, Н. В. Карабань // Междунар. мед. журнал. — 2005. — Т. 11, № 4. — С. 47–51.
7. Маньковский Н. Б. Сосудистый паркинсонизм / Н. Б. Маньковский, А. Б. Вайншток, Л. И. Олейник. — К : Здоров'я, 1982. — 208 с.
8. Фролькис В. В. Старение и увеличение продолжительности жизни / В. В. Фролькис. — Л : Наука, 1988. — 239 с.
9. Шток В. Н. Болезнь Паркинсона / В. Н. Шток, Н. В. Федорова // Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению / ред. В. Н. Шток, И. А. Иванова-Смоленская, О. С. Левин. — М. : Медпресс-информ, 2002. — С.87–124.
10. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases / A. J. Hughes, S. E. Daniel, L. Kilford, A. J. Lees // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1992. — Vol. 55, N 3. — P.181–184.
11. Association between amantadine and the onset of dementia in Parkinson's disease / R. Inzelberg, V. Bonuccelli, E. Schechtman [et al.]. // Mov. Disord. — 2006. — Vol. 21, N 9. — P.1375–1379.
12. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson's disease: a randomized controlled trial / F. M. Weaver, K. Follett, M. Stern [et al.]. // JAMA. — 2009. — Vol. 301, N 1. — P. 63–73.
13. Brooks D. J. The early diagnosis of Parkinson's disease / D. J. Brooks // Ann. Neurol. — 1998. — Vol. 44, Suppl. 1. — P. 10–18.
14. Brooks D. J. Monitoring neuroprotection and restorative therapies in Parkinson's disease with PET / D. J. Brooks // J. Neural. Transm. Suppl. — 2000. — Vol. 60. — P. 125–137.
15. Continued efficacy and safety of subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease / R. F. Pfeiffer, L. Gutmann, K. L. Hull Jr [et al.]. // Parkinsonism Relat. Disord. — 2007. — Vol. 13, N 2. — P. 93–100.
16. de Lau L. M. Epidemiology of Parkinson's disease / L. M. de Lau, M. M. Breteler // Lancet Neurol. — 2006. — Vol. 5, N 6. — P. 525–535.
17. Fahn S. Unified Parkinson's Disease Rating Scale / S. Fahn, R. L. Elton (UPDRS Committee) // Recent Developments in Parkinson's disease / eds. S. Fahn, C. D. Marsden, D. B. Calne, M. Goldstein. — Florham Park, NJ : Macmillan Healthcare Information, 1987. — P. 153–163.
18. Hartmann A. H. Pathophysiology of Parkinson's disease / A. H. Hartmann, Y. Agid, A. Schapira // Parkinsonian Disorders in Clinical Practice / eds. A. Schapira, A. Hartmann, Y. Agid. — Blackwell Publishing Ltd, 2009. — P. 1–10.
19. Jellinger K. A. Lewy body-related alpha-synucleinopathy in the aged human brain / K. A. Jellinger // J. Neural. Transm. — 2004. — Vol. 111, N 10–11. — P. 1219–1235.
20. Jenner P. Factors influencing the onset and persistence of dyskinesia in MPTP treated primates / P. Jenner // Ann. Neurol. — 2000. — Vol. 47, N 4, Suppl. 1. — P. 90–99.
21. Langston J. W. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg / J. W. Langston // Ann. Neurol. — 2006. — Vol. 59, N 4. — P. 591–596.
22. Nutt J. G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa / J. G. Nutt // Mov. Disord. — 2008. — Vol. 23, Suppl. 3. — P. 580–584.
23. Obeso J. A. Levodopa motor complications in Parkinson's disease / J. A. Obeso, C. W. Olanow, J. G. Nutt // Trends Neurosci. — 2000. — Vol. 23, Suppl. 10. — P. S2–S7.
24. Ferreira J. J., Katzenschlager R., Bloem B. R. et. al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease // EFNS/MDS-ES GUIDELINES. European Journal of Neurology. — 2013. — Vol. 20. — P. 5–15.
25. Olanow C. W. Neuroprotection for Parkinson's disease: prospects and promises / C. W. Olanow, A. H. Schapira, Y. Agid // Ann. Neurol. — 2003. — Vol. 53, Suppl. 3. — P. S1–S2.
26. Olanow C. W. The pathogenesis of cell death in Parkinson's disease / C. W. Olanow // Mov. Disord. — 2007. — Vol. 22, Suppl. 17. — P. 335–342.
27. Olanow C. W. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson's disease / C. W. Olanow, M. B. Stern, K. Sethi // Neurology Suppl. — 2009. — Vol. 72, N 21, Suppl. 4. — P. S1–S136.
28. Schapira A. H. Neuroprotection in Parkinson's disease: myths, mysteries and misconceptions / A. H. Schapira, C. W. Olanow // JAMA. — 2004. — Vol. 291, N 3. — P. 358–364.
29. Schapira A. H. The clinical relevance of levodopa toxicity in the treatment of Parkinson's disease / A. H. Schapira // Mov. Disord. — 2008. — Vol. 23, Suppl. 3. — P. 515–520.
30. Stacy M. A. Dopamine agonists / M. A. Stacy, V. Street // Handbook of Parkinson's disease. 4th edition / eds. R. Pahwa, K. E. Lyons. — NY, London : Informa Healthcare. — 2007. — P. 335–338.
31. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease / H. Braak, K. Del Tredici, U. Rub [et al.] // Neurobiol. Aging. — 2003. — Vol. 24, N 2. — P. 197–211.
32. Walter B. L. Surgical treatment for Parkinson's disease / B. L. Walter, J. L. Vitek // Lancet Neurol. — 2004. — Vol. 3, N 12. — P. 719–72

Резюме

Хвороба Паркінсона: патогенетичні аспекти медикаментозної терапії та клінічного перебігу

І. М. Карабань

У статті розглянуто актуальне питання сучасної медицини — хронічне прогресуюче захворювання головного мозку — хворобу Паркінсона. Проаналізовано патогенез цієї хвороби, що дозволяє чітко зрозуміти механізми виникнення, розвитку, перебігу та лікування патологічного процесу. Наведена актуальна статистика щодо цієї патології. Зазначено, що незважаючи на великий досвід лікування даної патології, єдиним надійним діагностичним критерієм вважається специфічна реакція на леводопу.

Висвітлені деталі синаптичної передачі, що є необхідним для медикаментозного керування окремими етапами метаболізму нейромедіаторів при хворобі Паркінсона.

Проаналізована сучасна стратегія терапії даної хвороби, її концепція та патогенетична обґрунтованість. У статті наголошується на залежності тактики ведення пацієнтів з хворобою Паркінсона від різноманітних чинників.

Представлені класи лікарських засобів для боротьби з цією недугою, їх переваги, недоліки та особливості застосування у різних пацієнтів.

Наведені приклади значних досягнень у наукових та практичних розробках цієї проблеми, зроблених спеціалістами української школи, що займається хворобою Паркінсона. Перспективними напрямками терапії майбутнього вважається розробка нових і вдосконалення існуючих лікарських форм і методів терапії.

Ключові слова: головний мозок, хвороба Паркінсона, нейромедіатори, реакція, лікування.

Parkinson's disease: pathogenetic aspects of drug therapy and clinical course

І. М. Karaban

The article deals with the topical issue of modern medicine — a chronic, progressive disease of the brain, named Parkinson's disease. The pathogenesis of this disease that allows clearly understanding the mechanisms of origin, development, course and treatment of the pathological process is analyzed. The relevant statistics for this pathology is showed. It is stated that in spite of the extensive experience of treatment of this disease a specific response to levodopa is considered to be the only reliable diagnostic criterion.

Details of synaptic transmission those are necessary for medical management of individual stages of metabolism of neurotransmitters in Parkinson's disease is highlighted.

The current strategy of therapy for this disease, its concept and pathogenetic validity are analyzed. The dependence of the cure tactics for these patients on various factors is noted.

Classes of drugs for Parkinson's disease, their advantages, disadvantages and application features in different patients are represented.

The examples of significant achievements in scientific and practical developments of the problem, made by experts of the Ukrainian school, dealing with Parkinson's disease, are showed. It is emphasized that development of new and improvement of existing formulations and methods of treatment is considered as promising areas of future therapy.

Key words: brain, Parkinson's disease, neurotransmitters, reaction, treatment.

Summary

Болезнь Паркинсона: патогенетические аспекты медикаментозной терапии и клинического течения

И. Н. Карабань

В статье рассмотрен актуальный вопрос современной медицины — хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга — болезнь Паркинсона. Проанализирован патогенез этой болезни, что позволяет четко понять механизмы возникновения, развития, течения и лечения патологического процесса. Приведена актуальная статистика по этой патологии. Указано, что, несмотря на большой опыт лечения этого заболевания, единственным надежным диагностическим критерием считается специфическая реакция на леводопу.

Освещены детали синаптической передачи, что необходимо для медикаментозного управления отдельными этапами метаболизма нейромедиаторов при болезни Паркинсона.

Проанализирована современная стратегия терапии данного заболевания, ее концепция и патогенетическая обоснованность. В статье отмечается зависимость тактики ведения пациентов с болезнью Паркинсона от различных факторов.

Представлены классы лекарственных средств для борьбы с болезнью Паркинсона, их преимущества, недостатки и особенности применения у разных пациентов.

Приведены примеры весомых достижений в научных и практических разработках этой проблемы, сделанных специалистами украинской школы, занимающейся болезнью Паркинсона. Перспективными направлениями терапии будущего считается разработка новых и совершенствование существующих лекарственных форм и методов терапии.

Ключевые слова: головной мозг, болезнь Паркинсона, нейромедиаторы, реакция, лечение.