

ХВОРОБА ПАРКІНСОНА: СІМ ЗАПИТАНЬ, ЯКІ ЧАСТО СТАВЛЯТЬ ЛІКАРІ

T. Simuni, M. B. Stern
Parkinson's Disease: Seven Questions Physicians Often Ask
Consultant 1999; (Febr.): 367—381

Хворобою Паркінсона (ХП) уражено близько 1 мільйона американців. Це захворювання належить до найпоширеніших нейродегенеративних нозологій. Частота цієї хвороби зростає з віком, тому із збільшенням у популяції частки осіб похилого віку ХП стає дедалі поширенішим явищем.

Ось чому в лікарів загальної практики дедалі більше зростає потреба розуміння симптоматики і вибору способу лікування ХП. Вони повинні не тільки вчасно скерувати пацієнта до невропатолога, а й стежити за перебігом лікування і консультувати пацієнта і членів його родини. Це складне завдання з огляду на швидкий розвиток фармакотерапії ХП, який утруднює навіть вузькому спеціалістові добір найбільш адекватного лікування.

Далі ми відповімо на запитання про діагностику і лікування ХП, які найчастіше ставлять лікарі загальної практики.

1. Які ознаки вкажуть на діагноз ХП?

Діагноз ХП встановлюють лише на підставі клінічних даних. За винятком дорогої і рідко наявної позитронної емісійної томографії, немає жодного діагностичного тесту, який може підтвердити або виключити цей діагноз.

Ми розглядаємо процес встановлення діагнозу ХП як триступеневий процес:

- ◆ **Перший ступінь:** *виявити ознаки паркінсонізму.* Паркінсонізм є клінічним синдромом, який визначається тріадою брадикінезії, ригідності та тремору в спокої. Для встановлення діагнозу достатньо наявності 2 із 3-х головних проявів синдрому. Тремор у спокої є поширеною (трапляється у 75% пацієнтів з ХП), однак не обов'язковою складовою/частиною синдрому.
- ◆ **Другий ступінь:** *з'ясувати причину паркінсонізму.* ХП зумовлює приблизно 75% усіх випадків паркінсонізму. Альтернативними його причинами є симптоматичні (особливо індуковані ліками), структурні і судинні ураження (табл. 1). Рідше трапляються "паркінсонізм плюс"-синдроми, які є поєднанням паркінсонізму з іншими неврологічними симптомами, наприклад, з вертикальним паралічем зору при прогресуючому супрануклеарному паралічу чи автономною нестабільністю при синдромі Шая-Дрейджера¹. Крім того, паркінсонізм може бути частиною клінічної картини інших нейродегенеративних захворювань, наприклад, хвороби Альцгеймера. У більшості випадків ретельне вивчення анамнезу і неврологічне обстеження допоможуть виключити альтернативні причини паркінсонізму.
- ◆ **Третій ступінь:** *про правильність клінічного діагнозу свідчить позитивний ефект лікування.* Більшість експертів вважають цей ступінь необхідним для встановлення діагнозу ХП. Пацієнти з паркінсонізмом, що виникає внаслідок інших нейродегенеративних розладів, як звичайно, не реагують на лікування або воно має короткотривалий ефект. Треба врахувати, що тремор у спокої може бути досить рефрактерним до лікування. Така неефективність терапії щодо тремору за одночасного поліпшення інших проявів паркінсонізму не дає підстав виключити діагноз ХП. Тремор у спокої рідко трапляється при паркінсонічних синдромах.

¹ Ідіопатична ортостатична гіпотензія, дегенеративне прогресуюче неврологічне захворювання, яке починається переважно на 6—7 десятих життя. Прояви — гіпотензія без тахікардії, ангідроз і часткове нетримання сечі. (Прим. ред.).

Таблиця 1.
Класифікація паркінсонізму

Ідіопатичний паркінсонізм або хвороба Паркінсона
(з ураженням тілець Леві — еозинофільних цитоплазматичних включень у чорній речовині мозкового стовбура)

Вторинний (симптоматичний) паркінсонізм

Індукований медикаментами

Препарати, які блокують допамінові рецептори

(наприклад, нейролептики)

Препарати, які виснажують пресинаптичні рівні допаміну

(наприклад, резерпін, тетрабеназін)

Індукований МФТП*, марганцем, моноокисом вуглецю, гіпоксією

Метаболічні розлади (наприклад, хвороба Вільсона)

Судинні

Постенцефалічні

Посттравматичні

Нейродегенеративні захворювання

Прогресуючий супрануклеарний параліч

Множинна системна атрофія

Стріатонігральна дегенерація

Синдром Шая-Дрейджера

Оливо-мосто-мозочкова атрофія

Хвороба Альцгеймера з екстрапірамідними ознаками

Дегенерація кортикально-базальних гангліїв

Дифузна хвороба тілець Леві

Гуамський комплекс (БАС-паркінсонізм-деменція**)

Ригідний варіант хвороби Гантінгтона

(генетичне захворювання — поєднання хореї з прогресуючою деменцією)

Хвороба Галлервордена-Шпатца

(автосомно-рецесивне захворювання — поєднання прогресуючої

деменції, мимовільних рухів і порушення постави і м'язового тону)

Інші розлади з ознаками паркінсонізму

Гідроцефалія з нормальним тиском спинномозкової рідини

Психогенний паркінсонізм

* МФТП — 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридин.

** БАС — боковий аміотрофічний склероз

2. Які питання слід з'ясувати

після встановлення у пацієнта діагнозу ХП?

Встановлення діагнозу ХП може викликати справжній шок, особливо в молодих осіб. Тому обов'язково треба ґрунтовно обговорити діагноз з пацієнтом і його опікунами.

Поясніть, що ХП зумовлена дефіцитом дофаміну внаслідок дегенерації клітин щільної частини (*pars compacta*) чорної субстанції мозку. Скажіть пацієнтові про нез'ясованість механізму виникнення цієї дегенерації і відсутність даних про спадковий характер цієї патології. Обговоріть прогресуючий характер захворюван-

ня, підкреслюючи при цьому наявність численних способів лікування. Поясніть, що недоцільно виконувати складні методи променевої діагностики (магнітно-ядерний резонанс, комп'ютерну томографію), крім випадків виявлення при клінічному обстеженні деяких атипичних ознак. Йдеться про фокальну м'язову слабкість, асиметрично пожвавлені рефлекси або симптом Бабінського на одній половині тіла.

Найголовніше, запевніть свого пацієнта, що більшість осіб з ХП здатні продовжувати повноцінне і продуктивне життя (з професійного і соціального поглядів).

3. Які є сучасні методи лікування ХП?

Для лікування ХП застосовують 6 основних груп препаратів.

Леводопа. Цей попередник дофаміну є найефективнішим препаратом для лікування ХП. Дофамін не проникає через гематоенцефалічний бар'єр і тому його не можна застосувати для лікування. Леводопа перетворюється на дофамін за допомогою ензиму дофамін-декарбоксілази. Леводопу застосовують у поєднанні з карбідопою, яка блокує периферичне декарбоксілювання леводопи і підвищує її концентрацію в мозку.

Комбінація "леводопа-карбідопа" має час півіснування 90 хвилин, концентрація препарату в плазмі суттєво знижується через 3—4 години. Ось чому препарат необхідно призначати щонайменше 3 рази на день. Для блокування на периферії процесу декарбоксілювання дофаміну потрібно приймати в середньому 75 мг карбідопи на день. Тому найчастіше застосовують комбіновані препарати, які містять карбідопу і леводопу у співвідношенні 1:4.

Комбіновані форми із сповільненим вивільненням мають триваліший час півіснування. Активні речовини виділяються протягом 4—6 годин, що забезпечує рівномірніші концентрації леводопи в мозку. Форми препаратів із сповільненим вивільненням, як звичайно, є ліпшими на ранніх стадіях ХП. На пізніх стадіях хвороби вони не здатні забезпечити швидкого початку дії, від чого залежні пацієнти.

Для запобігання нудоті, найбільш поширеному побічному ефекту леводопи, збільшіть дозу карбідопи і порадьте пацієнтам приймати ліки через 30 хвилин після їди. У важких випадках іноді необхідно призначати додаткові дозування карбідопи (25 мг 3 рази на день).

У деяких пацієнтів, особливо похилого віку, і якщо є погіршення когнітивних функцій, можуть виникати медикаментозно-індукована сплутаність свідомості, яскраві сновидіння і галюцинації. Попередьте пацієнтів про можливість позиційного запаморочення внаслідок спровокованої ліками ортостатичної гіпотензії.

Повільно збільшуйте дози леводопи та всіх інших дофамінергічних препаратів. Невеликі поступові збільшення дозувань дадуть змогу пацієнтам адаптуватися до препаратів. У такому випадку більшість пацієнтів здатні призвичаїтися до дії ліків.

Агоністи дофаміну. На відміну від леводопи, яка повинна пресинаптично перетворитись на дофамін, агоністи дофаміну діють на постсинаптичні дофамінові рецептори. Ці препарати дещо менш ефективні, ніж леводопа, однак рідше індукують медикаментозні дискінезії (мимовільні рухи). Вони мають триваліший час півіснування і тому забезпечують стійкішу стимуляцію дофамінових рецепторів.

Для лікування ХП у США дозволено чотири агоністи дофаміну. Препарати першого покоління (бромокриптин і перголід) застосовують головним чином як додаткове лікування ХП. Новіші агоністи дофаміну (праміпексол і ропінірол) дозволені для застосування у вигляді монотерапії в пацієнтів із уперше встановленим діагнозом ХП і як додатковий засіб лікування при пізніх стадіях хвороби. Немає

даних про порівняльну ефективність агоністів дофаміну, оскільки на цю тему виконано дуже мало контрольованих досліджень.

Обґрунтуйте вибір лікування на підставі вашої обізнаності з препаратами і фінансової спроможності пацієнта. Пам'ятайте, що відсутність адекватної реакції на один агоніст дофаміну не виключає можливості позитивного ефекту від іншого.

Починайте лікування агоністами дофаміну з низьких дозувань і поступово їх збільшуйте (табл. 2). Час досягнення ефективної дози становить, залежно від препарату, 6–8 тижнів. Побічні ефекти цієї групи медикаментів дуже нагадують ті, що їх зумовлює леводопа. Однак агоністи дофаміну значно частіше викликають гастроентерологічні порушення і медикаментозну сплутаність свідомості. Особлива обережність потрібна при їх призначенні в осіб похилого віку та при зниженні когнітивних функцій.

Таблиця 2.
Агоністи дофаміну: приклад титрування дози

Препарат	Початкова доза	Збільшення дози	Максимальна доза
Ерголінові агоністи дофаміну			
Бромокриптин	1,25 мг 2 рази на день	На 2,5 мг щотижня	10 мг 3 рази на день*
Перголід	0,05 мг 2 рази на день	На 0,05 мг через кожні 2 дні до 0,25 мг 3 рази на день; потім на 0,25 мг через кожні 3 дні	1 мг 3 рази на день*
Неерголінові агоністи дофаміну			
Праміпексол	0,125 мг 3 рази на день	1-й тиждень — на 0,125 мг 3 рази на день; 2-7-й тижні — на 0,25 мг 3 рази на день	1,5 мг 3 рази на день*
Рапінірол	0,25 мг 3 рази на день	1-4-й тижні — на 0,25 мг 3 рази на день; 5-12-й тижні — на 1 мг 3 рази на день	9 мг 3 рази на день*

* Метою є зменшення симптоматики при максимально можливих низьких дозуваннях або при відносно переносимих побічних ефектах

Інгібітори моноамінооксидази типу В (МАО-В). Єдиним доступним препаратом із цієї групи є селегілін. Ензим МАО-В відповідає за метаболізм дофаміну; інгібування МАО-В блокує один із шляхів розпаду дофаміну, що підвищує його концентрацію. Цей механізм пояснює позитивний вплив селегіліну на симптоматику, хоча його ефект є слабшим, ніж леводопи чи агоністів дофаміну. Селегілін

відомий своїми потенційними нейропротекторними властивостями. Результати дослідження "Deprenyl and Tocopherol Antioxidative Therapy of Parkinsonism" (DATATOR) свідчать, що препарат може сповільнювати прогресування ранніх форм ХП.

За даними дослідження DATATOR, пацієнти із уперше встановленим діагнозом ХП, які отримували селегілін, потребували симптоматичного лікування леводопою пізніше, ніж пацієнти з групи плацебо. Це можна пояснити сприятливим впливом селегіліну на симптоматику, проте його потенційний нейропротекторний ефект можна пов'язати з антиоксидантними властивостями. Процеси окислення, як вважають, відіграють ключову роль у дегенерації клітин щільної частини чорної субстанції. Подальші дослідження не змогли переконливо засвідчити суттєвий нейропротекторний ефект селегіліну в людей, хоча препарат, без сумніву, виявив таку дію на тваринних моделях.

Ми пропонуємо пацієнтам з уперше встановленим діагнозом ХП приймати селегілін, однак пояснюємо, що поки що нейропротекторного ефекту препарату не доведено.

Інгібітори катехол-О-метилтрансферази (КОМТ). Толкапон є єдиним доступним у США препаратом із цієї найновішої групи антипаркінсонічних ліків. КОМТ — це ензим, який на периферії і в ЦНС впливає на метаболізм леводопи і дофаміну. Толкапон діє переважно на периферії, однак не позбавлений і деяких центральних ефектів. Пригнічуючи метаболізм леводопи в плазмі, препарат сприяє тому, що більші кількості леводопи проникають через гематоенцефалічний бар'єр (при тій самій дозі леводопи досягають її більшої ефективності). Толкапон подовжує час півіснування дофаміну без підвищення його пікових концентрацій у крові.

Толкапон корисний як додатковий препарат для пацієнтів, чий стан погіршується у проміжках між прийомами леводопи/карбідопи. Крім леводопоподібних побічних ефектів, толкапон може зумовлювати діарею. Препарат може мати токсичну дію на печінку, тому при його призначенні рекомендуйте пацієнтам функціональні печінкові проби через кожні 2 тижні. З огляду на необхідність такого ретельного моніторингу стану хворого, перш ніж призначити толкапон, спробуйте всі інші засоби медикаментозного лікування (наприклад, коригування частоти прийому леводопи, застосування агоністів дофаміну).

Антихолінергічні препарати (холіноблокатори). Це найдавніша група препаратів для лікування ХП. Вони найефективніші в пацієнтів з домінуванням у картині захворювання явищ тремору. З великою обережністю призначайте антихолінергічні ліки особам похилого віку, оскільки ці препарати часто зумовлюють розлади когнітивних функцій. Попередьте ваших пацієнтів про можливість виникнення розмитості зору, сухості в роті, утрудненого сечовипускання. Антихолінергічні препарати протипоказані при глаукомі.

Амантадин. Емпірично з'ясовано, що цей протівірусний препарат ефективний при ХП. Механізм його дії невідомий. Вважають, що амантадин є антагоністом рецепторів *N*-метил-*D*-аспартату, а також блокує захоплення дофаміну. Амантадин застосовують при початковій ХП із переважанням тремору; він також виявився корисним як додатковий засіб на пізніших стадіях захворювання при хвилеподібному перебігу.

4. Який клас антидепресантів найбільш придатний для пацієнтів із депресією, зумовленою ХП?

Антидепресанти самі по собі не впливають на симптоматику ХП. Однак вони виявились ефективними в лікуванні пацієнтів з депресією, яка є типовим наслід-

ком ХП. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), як звичайно, ефективні, їх добре переносять. Призначайте той антидепресант із групи СІЗЗС, щодо якого ви маєте найбільший досвід. Низькі дози трициклічних антидепресантів, особливо амітриптиліну, можуть допомогти контролювати зумовлений паркінсонізмом біль.

5. Чи розроблено рекомендації з добору оптимального лікування?

Спершу поміркуйте, чи пацієнт узагалі потребує медикаментозної терапії. Встановлення діагнозу ХП не обов'язково вимагає негайного призначення ліків. Оскільки наявні препарати мало впливають на базисні патофізіологічні механізми хвороби, зарезервуйте їх застосування для лікування симптоматики, яка порушує функціональний стан пацієнта.

Ми завше запитуємо пацієнтів, наскільки їхня симптоматика впливає на повсякденну професійну і соціальну активність. Якщо пацієнт не має функціональних порушень, то варто утриматися від симптоматичного лікування. Якщо ж симптоми порушують функціональний стан пацієнта, то лікування, звичайно, потрібне. Доберіть препарат, ґрунтуючись на домінуючій симптоматиці, з урахуванням віку та супутніх захворювань.

Пацієнт з домінуванням тремору в клінічній картині може отримати полегшення від холіноблокатора тригексифенідилу або амантадину у вигляді монотерапії (без застосування дофамінергічних ліків). Коли "сповільнення реакцій" є основною скаргою пацієнта, про що свідчать брадикінезія і ригідність, призначте замісну терапію дофаміном у вигляді леводопи чи агоніста дофаміну. Вибір між цими двома групами препаратів ґрунтується на кількох факторах (див. алгоритм).

Пацієнтів віком до 65 років і з меншим ступенем інвалідизації можна спочатку лікувати агоністом дофаміну. Якщо цей препарат виявиться недостатньо ефективним, додайте леводопу. Натомість молодшим пацієнтам із значним ступенем інвалідизації леводопу доцільно призначати з самого початку. Коли дозування леводопи досягне 400—500 мг на день, призначте додатково агоніст дофаміну. Агоністам дофаміну надають перевагу в молодших пацієнтів, оскільки ці препарати рідше зумовлюють віддалені побічні ефекти, особливо коливання моторної функції і медикаментозні дискінезії. Особам похилого віку призначайте леводопу, ліпше у формі зі сповільненим вивільненням препарату.

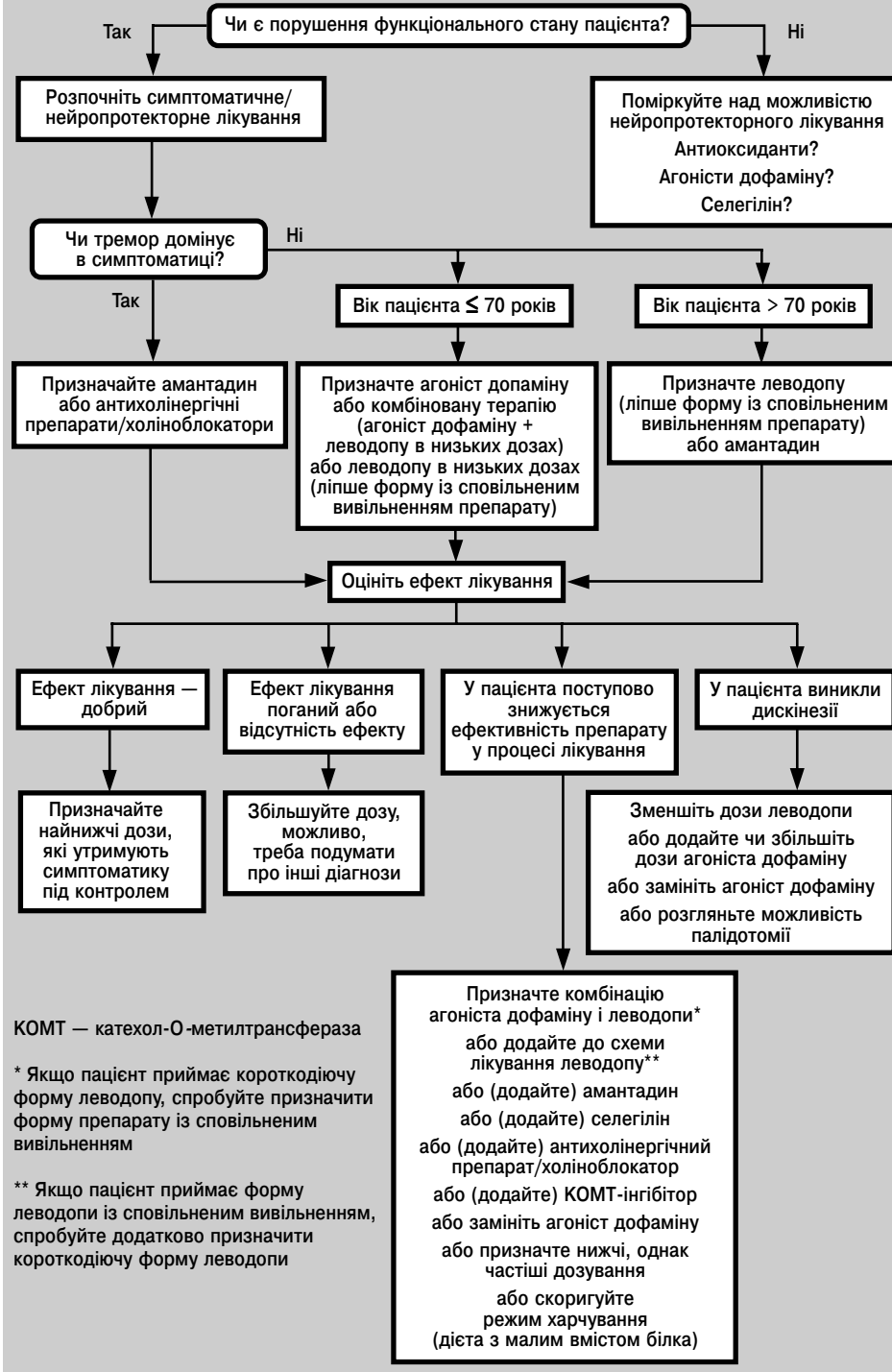
Застосовуйте мінімально ефективні дози всіх препаратів. Метою лікування є забезпечити пацієнтові комфортний функціональний стан, а не досягнути повного усунення усієї симптоматики.

При інших захворюваннях загальним правилом є те, що перед призначенням комбінованого лікування слід максимально використати можливості монотерапії. Натомість при ХП ми надаємо перевагу ранньому застосуванню комбінованої терапії. Дослідження засвідчили, що раннє поєднання леводопи й агоністів дофаміну може відтермінувати виникнення медикаментозно-індукованих ускладнень (інвалідизуючих дискінезій і непрогнозованих коливань симптоматики). Ці ускладнення можуть бути грізнішими, ніж сама хвороба.

6. Чи варто якомога довше утримуватися від призначення леводопи з огляду на її потенційну нейротоксичність або побічні ефекти?

Ні. Можливість виникнення нейротоксичності леводопи є одним із найсуперечливіших питань паркінсонології. "Токсичність" у цій ситуації означає медика-

ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ ХВОРОБИ ПАРКІНСОНА



ментозно індуковане незворотне пошкодження клітин. Є деякі дані, що леводопа може бути токсичною для клітин *in vitro*, однак експерименти на тваринах є суперечливими. Доказів нейротоксичності леводопи в людей. Цей препарат ніколи не зумовлював нейротоксичної дії в пацієнтів, яких випадково тривало лікували леводопою, або в осіб з ХП. Наявність віддалених медикаментозно індукованих ускладнень пов'язана з численними факторами, зокрема з прогресуванням хвороби. При цьому зменшення кількості дофамінергічних клітин у чорній субстанції погіршує їх здатність перетворювати екзогенну леводопу в дофамін і після цього стабільно його виділяти.

Ось чому не треба відкладати лікування леводопою через ризик “нейротоксичності”. Однак призначайте її в найнижчих терапевтично ефективних дозах. Знову ж таки призначення на ранній стадії захворювання комбінованої терапії уможливить застосування нижчих доз леводопи, що сприятиме тривалішому ефекту від лікування.

7. Які є хірургічні методи лікування пацієнтів з ХП?

Хірургічні методи були важливою складовою лікування до введення у клінічну практику наприкінці 60-х років леводопи. Як наслідок, вони відійшли в небуття; повторне зацікавлення ними виникло на початку 90-х років з появою новітнього хірургічного обладнання та методів зображення мозку.

Хірургічне лікування є резервним методом для пацієнтів при неефективності медикаментозної терапії. Хірургічні втручання при ХП можна поділити на дві великі категорії — паліативні та відновні (табл. 3). Успішність хірургічного втручання залежить від ретельного добору пацієнтів.

Паліативні хірургічні втручання. Палідотомія полягає у створенні мінімального пошкодження в ядрі основи мозку — блідій кулі (*globus pallidus*). Це найефективніший спосіб лікування медикаментозно-індукованих дискінезій, які можуть обмежувати добір адекватних дозувань ліків. Найбільшу користь отримують пацієнти, в яких симптоматика обмежується одним боком тіла. Первинні симптоми паркінсонізму — брадикінезія і ригідність, також реагують на палідотомію, однак її результати передбачити важче. Переважно палідотомія не дає змоги

Таблиця 3.
Хірургічне лікування хвороби Паркінсона

Паліативна хірургія Деструктивні процедури Палідотомія Функціональні процедури на зонах уражень Таламічна ГСМ* Палідарна ГСМ ГСМ субталамічних ядер**
Відновна хірургія Трансплантація тканин Генна терапія

* ГСМ — глибока стимуляція мозку.

**Поки що проводиться тільки в експериментальних моделях

суттєво знизити дози протипаркінсонічних ліків. Критеріями виключення щодо цього втручання вважають деменцію і виражену постуральну нестабільність.

Новітні нейрохірургічні процедури дають змогу імплантувати електрод у специфічну зону гангліїв основи мозку і таламуса для глибокої стимуляції мозку (ГСМ). Така стимуляція відбувається завдяки підшкірно розміщеній батарейці (як у штучного водія ритму). Батареяка посилає високочастотний сигнал, який зумовлює функціональне порушення без виникнення постійного пошкодження. У США офіційно дозволено виконання тільки таламічної ГСМ.

Таламічна ГСМ корисна для пацієнтів з домінуванням тремору в симптоматиці. Втім, одностороння ГСМ полегшує симптоматику переважно на протилежному боці тіла. Для отримання двостороннього ефекту необхідно встановити два стимулятори. А це підвищує ризик втручання і значно збільшує вартість лікування. Альтернативні місця імплантації електродів ГСМ нині вивчаються в експериментальних протоколах.

Імплантація електродів у субталамічні ядра для поліпшення основних симптомів паркінсонізму виглядає багатообіцяючою. Цей підхід може допомогти контролювати аксіальні симптоми (постуральну нестабільність)², яка рефрактерна до фармакологічного лікування. Палідарна ГСМ може виявитись корисною для пацієнтів з односторонньою палідотомією в анамнезі і ризиком погіршення когнітивних функцій, якщо й на протилежному боці тіла виконали палідотомію.

Відновні нейрохірургічні процедури. Метою цих втручань є не поліпшення симптоматики, а зворотний розвиток самого захворювання. Такі процедури включають імплантацію дофамін-продукуючих клітин для заміщення дегенеративно змінених клітин чорної субстанції мозку. Спочатку виконували трансплантацію наднирничкової тканини, що виявилось неефективним. Тепер тривають дослідження для оцінки ефективності пересадки мезенцефалічних клітин плода. Це дуже перспективний напрям, однак, мабуть ця процедура не стане широкодоступною з огляду на її вартість і пов'язані з нею складні етичні проблеми. Іншими перспективними напрямками є генна терапія, генетично створені клітинні лінії, фактори росту нервів та інші стратегії, розроблені для зміни базисних механізмів хвороби.

Лікування пацієнтів з ХП може мати чудові результати, однак іноді вимагає великих зусиль. Як і всі хронічні хворі, особи з ХП потребують навчання та порад. Найліпше це можна забезпечити в багатопрофільному центрі, який спеціалізується на лікуванні ХП і супутніх рухових порушень. Не можна нехтувати й нефармакологічними методами лікування, наприклад, фізіотерапією, реабілітацією і психотерапією, а також роз'ясненнями і порадами для членів родини.

Тривають активні дослідження причин ХП і пошук альтернативних стратегій лікування. Виконуються численні клінічні дослідження нових фармакологічних препаратів, які мають потенційні нейропротекторну і симптоматичну дії. Ми переконані, що швидке розширення за останній час наших знань дасть можливість вирішити проблеми лікування цього хронічного, потенційно інвалідизуючого захворювання.

Переклад *Володимира Семеніва*

Reprinted with kind permission of "Consultant"

² Йдеться, наприклад, про пропульсію — розлад ходи. За рахунок скутості хворому важко зрушити з місця і важко спинитися. (Прим. ред.).