

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

Токарева Н.Г.¹, Игнатъева О.И.¹, Степашина Н.А.¹, Лапшин А.С.¹

¹ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: tokareva-1@mail.ru

Проведён ретроспективный анализ клинических историй болезни пациентов с диагнозом болезнь Паркинсона, выполнена оценка клинических особенностей заболевания: анализировали жалобы, данные анамнеза, объективного и неврологического статуса. Адекватность подобранной терапии оценивали по частоте развития побочных эффектов на фоне снижения эффективности противопаркинсонических средств. Метод исследования – статистический с использованием среднего арифметического значения в выборке. Установлено, что эпидемиологические и клинические характеристики в выборке соответствовали литературным данным. Подавляющее большинство пациентов принимали комбинированную терапию противопаркинсоническими средствами. Осложнениями данной терапии являются моторные флуктуации и дискинезии в сочетании с немоторными флуктуациями. Анализируя проведенное лечение, установили, что на фоне комбинированной терапии ППС отмечено снижение воздействия на основные проявления заболевания и появление моторных флуктуаций – они выявлены у больных с акинетико-ригидной формой заболевания с быстрым темпом прогрессирования. У всех пациентов с моторными флуктуациями было выявлено хотя бы одно немоторное проявление, чаще это были вегетативные флуктуации и психические. Лекарственные дискинезии наблюдались реже. Коррекция лечения ППС требовалась практически в половине случаев и проводилась в соответствии с протоколом ведения больных с БП. Улучшение общего и неврологического статуса у остальных пациентов достигалось проведением нейрометаболической, ноотропной и сосудистой терапии.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, противопаркинсонические средства, моторные флуктуации, лекарственные дискинезии.

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

Tokareva N.G.¹, Ignatieva O.I.¹, Stepashina N.A.¹, Lapshin A.S.¹

¹National Research Mordovia State University N.P. Ogarev, Saransk, e-mail: tokareva-1@mail.ru

A retrospective analysis of clinical case histories of patients with diagnosis of Parkinson's disease was carried out, an assessment of the clinical features of pain was made: complaints, data of anamnesis, objective and neurological status were analyzed. The adequacy of the chosen therapy was estimated by the frequency of side effects on the background of taking antiparkinsonian drugs. The method of investigation is statistical with the use of the arithmetic mean in the selection. It was established that epidemiological and clinical characteristics in the study corresponded to the literature data. The vast majority of patients received combined therapy of antiparkinsonian agents. The main causes of this therapy are motor fluctuations and dyskinesia in combination with non-motor fluctuations. Analyzing the carried out treatment it is established that the vast majority of patients accepted combined therapy of PPS. Against the background of its implementation there was a decrease in the impact on the main manifestations of the disease and the appearance of motor fluctuations-they were revealed in patients with acinetic – rigid form of the disease with a rapid rate of progression. All patients with motor fluctuations had at least one non-motor manifestation, more often it was vegetative fluctuations and mental. Les-drug dyskinesias have been observed rarely. Correction of PPP treatment was required in almost half of the cases and was carried out in accordance with the Protocol of management of patients with BP. Improving overall and neurologichesky status in the remaining patients was achieved by conducting neurometabolic, nootropic and soudi wait therapy.

Keywords: Parkinson's disease, antiparkinsonian agents, motor fluctuations, drug dyskinesia.

Большинство разработанных к настоящему времени препаратов, применяемых при болезни Паркинсона (БП), действуют на дофаминовую систему с целью облегчения моторных симптомов, которые являются причиной обращения пациентов за медпомощью.

Золотым стандартом терапии таких симптомов, с момента внедрения в практику в 1960-х гг., является леводопа – прекурсор дофамина. К сожалению, при длительном (5-10 лет) применении и у пациентов с ранним началом БП отмечается снижение ее эффективности и инвалидизирующие моторные осложнения. С тех пор был разработан ряд новых противопаркинсонических средств (ППС), которые обеспечивают умеренный контроль моторных симптомов при сниженной частоте моторных осложнений [1]. Таким образом, большинство современных руководств рекомендуют назначать эти препараты на ранних стадиях заболевания [2; 3]. Тем не менее с прогрессированием БП до поздней стадии для достаточного контроля моторных симптомов необходимо присоединение леводопы как наиболее эффективного средства.

После подтверждения диагноза БП лечебное вмешательство ограничено контролем симптомов. Лечение леводопой неизбежно, поскольку в основе заболевания лежит прогрессирующая нейродегенерация. Поэтому большинство руководств, включая российские, рекомендуют применение других групп препаратов на ранних стадиях БП, например амантадина, чтобы максимально отсрочить назначение леводопы. Эффективность лечения болезни БП зависит от индивидуальной чувствительности к противопаркинсоническим средствам (ППС). В настоящее время принята тактика постепенного, в течение не менее 3-4-недельного срока подбора дозы, причем начинают с заведомо субпороговых доз. В дальнейшем дозу повышают до порога эффекта и устанавливают индивидуальную эффективную дозу в пределах терапевтического окна [4-6].

Стандартная терапия БП, проводимая с помощью препаратов леводопы, позволяет продлить активную жизнь пациентов и увеличить их выживаемость примерно на одну треть [7; 8]. Терапия БП, как и ряда других нервно-психических заболеваний, должна быть направлена на улучшение социального функционирования и качества жизни больных [9; 10]. Несмотря на успехи традиционной фармакотерапии в лечении БП в последние десятилетия, заболевание является неуклонно прогрессирующим, с течением болезни изменяется клиническая картина заболевания, появляется ряд побочных эффектов, прежде всего дискинезии и моторные флюктуации, которые ограничивают перспективы дальнейшей медикаментозной терапии, что показывает необходимость проведения исследований и разработки новых препаратов [11].

Моторные флюктуации развиваются примерно у 50% больных уже в первые 3-5 лет после начала лечения леводопой, а спустя 10 лет – примерно у 80% пациентов. Моторные осложнения могут уменьшаться, если концентрация леводопы в плазме стабилизируется. В ряде исследований показано, что риск флюктуаций и дискинезий увеличивается с повышением давности лечения, принимаемой на данный момент пациентом дозы, а также от

кумулятивной (суммарной) дозы леводопы, которую тот принял в течение заболевания [12; 13]. Нами также проведены исследования по изучению клинических особенностей БП [14; 15].

Целью исследования стала оценка эффективности терапии ППС у больных с БП, в процессе достижения которой решались следующие задачи: 1) провести ретроспективный анализ клинического течения заболевания, выявить наличие дискинезий и моторных флюктуаций; 2) проанализировать наличие побочных эффектов от применения ППС.

Материал и методы исследования. Представленное исследование проводилось на базе неврологического стационара. Был проведён ретроспективный анализ 30 клинических историй болезни пациентов с различными формами БП с явлениями клинического полиморфизма, по поводу которого получали стационарное лечение. Предметом изучения стали частота и выраженность побочных эффектов при терапии ППС. Длительность заболевания в выборке составила от 3 до 14 лет ($8,5 \pm 5,2$), при этом больные были сгруппированы по 5 пациентов на каждые 2 года анамнеза. Анализировали жалобы, данные анамнеза, объективного и неврологического статуса, эффективность лечения, наличие побочных эффектов терапии. Метод исследования – статистический описательный с оценкой относительной частоты (%) (95% ДИ: 1,5; 28,5).

Полученные результаты

Среди больных преобладали мужчины в соотношении 2:1 (19 человек, 63%), число женщин составило 11 человек (37%). Средний возраст начала заболевания у мужчин составил 56,0 лет, у женщин – 55,9 года; в выборке средний возраст 55,9 года. Самый ранний дебют заболевания у мужчин наблюдался в возрасте 42 года, у женщин – в 34 года. Подавляющая часть больных (24 человека, 80%) нетрудоспособны и имеют группу инвалидности по данному заболеванию. Эпидемиологические характеристики в выборке соответствовали литературным данным.

По формам заболевания обследованные распределились следующим образом: дрожательно-ригидная – у 21 человека (70%); акинетико-ригидная – у 8 человек (27%); дрожательная – у 1 человека (3%). Темп прогрессирования: умеренный и быстрый. Степень тяжести заболевания оценивалась по шкале Хен-Яру. Соотношение больных по стадиям составило: I стадия – у 2 больных (7%); II стадия – у 5 больных (17%); III стадия – у 20 больных (67%); IV стадия – у 3 больных (10%); V стадия – 0%, то есть преобладали пациенты с III стадией заболевания.

В ходе анализа жалоб, анамнеза заболевания, данных объективного обследования и неврологического статуса у каждого пациента в данной выборке больных были выявлены следующие моторные нарушения: гипокинезия – у 30 больных (100%); тремор – у 22

больных (73%), мышечная ригидность – у 30 больных (100%), постуральная неустойчивость – у 23 больных (77%). Эти кардинальные симптомы БП в дебюте были асимметричны у всех пациентов. На фоне терапии ППС со временем отмечено снижение их воздействия на основные симптомы болезни.

По данным неврологического статуса, мышечный гипертонус и «феномен зубчатого колеса» выявлен у 20 больных (67%). У 14 пациентов (46%) тремор становится первым симптомом БП; при первичном осмотре в отделении тремор покоя наблюдался у 80% больных, интенционный тремор – у 17 больных (56%), постуральный тремор – у 20 больных (67%).

У всех 30 больных (100%) были зафиксированы те или иные немоторные симптомы неадренергического генеза (за счет дофаминовой дисрегуляции). Нарушения сна и бодрствования выявлены у 15 больных (50%), в ряде случаев инсомния опережала развитие двигательных симптомов на 3-5 лет. Голосовые и речевые расстройства по типу дизартрий наблюдались у 12 больных (40%): речь была монотонной, приглушенной, бедной смысловыми ударениями. У 7 больных (23%) выявлены трудности в понимании сложных предложений и выражении собственных чувств, а также назывании редко встречающихся предметов и явлений. У 4 больных (13%) отмечалось нарушение вегетативных функций в виде гиперсаливации, повышения потливости, сальности кожи лица или, наоборот, сухость кожи. По мере прогрессирования заболевания у некоторых больных (13%) появились симптомы дисфункции ЖКТ в виде расстройства сфинктеров и замедления работы кишечника.

У 21 пациента (70%) присутствовали жалобы на болевые ощущения в виде «сжимающих» и «тянущих» ощущений в шее, спине, ногах, «жгучие», «покалывающие» ощущения в различных областях тела, в том числе в полости рта и в области гениталий. Сенсорные нарушения в виде парестезий и онемения, болевого синдрома по типу глубокой ноющей боли в конечностях выявлены у 10 больных (33%). У этих пациентов снижение вкуса и обоняния предшествовали развитию моторных проявлений болезни. Аффективные нарушения отмечены в 30% случаев (9 больных): чаще всего они проявлялись в виде депрессии, тревоги, апатии. Реже, у 5 пациентов (17%), выявлялась пугливость и неуверенность. Жалоб на тоскливость или раздражительность не было. При длительном течении заболевания (свыше 11 лет) у 4 больных (13%) были единичные эпизоды спутанности сознания, иллюзий или галлюцинаций. Поведенческие изменения наблюдались у 26 больных (87%) в виде изменения отношения к гигиене и зависимости от членов семьи.

Таким образом, анализ жалоб, объективного и неврологического статуса показал сочетание большого спектра моторных и немоторных проявлений у пациентов с БП вне зависимости от длительности заболевания (табл. 1).

Моторные и немоторные проявления у больных с БП

Моторные проявления		Немоторные проявления	
Нарушения	Относительная частота (%)	Нарушения	Относительная частота (%)
Гипокинезия	100%	Поведенческие нарушения	87
Мышечная ригидность	100	Болевой синдром	70
Постуральная неустойчивость	77	Нарушение сна и бодрствования	50
Тремор	73	Дизартрия	40
Мышечный гипертонус и «феномен зубчатого колеса»	67	Сенсорные нарушения	33
		Аффективные нарушения	30

Когнитивные расстройства (нарушение памяти, замедленность и инертность мышления, нарушение зрительно-пространственных функций) диагностированы и подтверждены в процессе нейропсихологического обследования у 15 пациентов (50%), которые зачастую становились главной причиной дезадаптации больных. Когнитивные нарушения в группах нарастали с увеличением длительности заболевания: от 3-4 лет они наблюдались у 1 больного (3%), от 5-6 лет – у 2 больных (7%), от 7-8 лет – у 3 больных (10%), от 9-10 лет – у 4 больных (13%), свыше 11 лет – у 5 больных (17%).

Анализ проводимого лечения у больных с БП показал, что терапия препаратами леводопа – мадопар имеет превалирующее значение: из 30 больных мадопар принимали 27 человек (90%), 3 человека (10%) в терапии использовали ПК-Мерц (амантадин) и мирапекс (прамипексол). Дозы препаратов и кратность их приёма варьировали в широком диапазоне, что объясняется их титрованием и индивидуальной схемой назначения. В группе пациентов, принимающих мадопар, 4 человека (13%) принимали монотерапию мадопаром; 23 человека (77%) использовали комбинацию препаратов: мадопар с мидантаном (амантадином) – 12 больных (40%), с пронораном (пирибедил) – 7 больных (23%), с пронораном и мидантаном – 4 больных (13%).

При анализе приведённых комбинаций ППС выявлено снижение эффективности терапии, которая, по литературным данным, проявляется спустя от 2 до 9 лет от начала лечения в виде снижения воздействия на основные симптомы болезни и появления клинического патоморфизма по типу моторных и немоторных флуктуаций, дискинезий, которые в значительной степени негативно сказываются на социальной адаптации пациентов [2, 3].

Чаще всего встречались моторные флуктуации – они выявлены у 21 больного (70%). Из них феномен «истощения» конца дозы леводопы диагностирован у всех больных (у 10 из 30 больных (33%)) в группах от 11 до 14 лет; у 4 из 30 больных (13%) отмечен феномен «включения-выключения», у 3 из 30 больных (10%) выявлены непредсказуемые «выключения», у 2 больных (7%) – феномен отсроченного или отсутствующего «включения», у 2 больных (7%) – эпизоды «застываний» – данные симптомы наблюдались в разных группах и не зависели от давности заболевания. Моторные флуктуации наблюдались у больных с акинетико-ригидной формой заболевания с быстрым темпом прогрессирования; у них отмечена также выраженная постуральная неустойчивость. Сложные двигательные флуктуации выявлялись у пациентов с большой продолжительностью заболевания (в группах от 11 до 14 лет), принимавших высокие терапевтические дозы мадопара.

У всех пациентов с моторными флуктуациями было выявлено хотя бы одно немоторное проявление. При этом вегетативные флуктуации отмечались у 21 больного (70%), психические – у 16 больных (53%), сенсорные флуктуации – у 4 больных (13%). Выраженность немоторных флуктуаций коррелировала с тяжестью заболевания по стадиям Хен-Яру, с длительностью заболевания, продолжительностью приёма мадопара, его суточной дозой. У женщин вегетативные флуктуации отмечались чаще, чем у мужчин того же возраста. Немоторные флуктуации значительно снижали качество жизни, утяжеляли течение заболевания и нередко выходили на первый план клинических проявлений (табл. 2).

Таблица 2

Моторные и немоторные флуктуации у больных с БП

Моторные флуктуации		Немоторные флуктуации	
Нарушения	Относительная частота (%)	Нарушения	Относительная частота (%)
Моторные флуктуации	70	Вегетативные флуктуации	70
Феномен «истощения» конца дозы	33	Психические флуктуации	53
		Сенсорные флуктуации	13

У 13 больных (43%) наблюдались лекарственные дискинезии, в том числе у 4 больных (13%) дискинезии «пика дозы», у 6 больных (20%) – дискинезии «выключения», у 3 больных (10%) – двухфазные дискинезии. Тяжелые дискинезии наблюдались у пациентов с длительностью заболевания свыше 11 лет, при раннем дебюте БП.

Побочные эффекты терапии ППС в виде ортостатической артериальной гипотензии и психических нарушений в группе не выявлены. Коррекция дозы препаратов в условиях

стационара проводилось 14 больным (47%).

Подход к лечению был индивидуальным: 7 больным потребовалось увеличение дозы и кратности приёма мадопара. Остальным больным осуществлен переход от монотерапии к комбинированной терапии: 4 больным дополнительно к терапии мадопаром был назначен мидантан, 3 больным в дополнение к мадопару и мидантану был назначен проноран. У остальных больных коррекции доз и схем лечения не потребовалось.

Улучшение общего и неврологического статуса у этих пациентов было достигнуто назначением нейрометаболической, ноотропной, сосудистой терапии. Все больные получали также ЛФК, физиолечение, массаж.

Выводы

1. Эпидемиологические и клинические характеристики в выборке соответствовали литературным данным: БП преобладает у мужчин, с началом заболевания в среднем в 55-56 лет. По форме и степени тяжести преобладает дрожательно-ригидная (70%) с III стадией заболевания по Хен-Яру. Кардинальные моторные нарушения в виде гипокинезии и ригидности отмечены в 100% случаев. Из немоторных нарушений следует отметить высокую частоту поведенческих нарушений (87%), болевого синдрома (70%), нарушения сна и бодрствования (50%), нарушений речи (у 40% больных). Когнитивные нарушения нарастают с увеличением длительности заболевания: свыше 11 лет они наблюдаются у 17% больных.

2. Анализируя проведенное лечение, установили, что подавляющее большинство пациентов (77%) принимали комбинированную терапию ППС: мадопар и мидантан (40%). На фоне ее проведения отмечены снижение воздействия на основные проявления заболевания и появление моторных флуктуаций – они выявлены у 70% больных с акинетико-ригидной формой заболевания с быстрым темпом прогрессирования. У всех пациентов с моторными флуктуациями было выявлено хотя бы одно немоторное проявление, чаще это были вегетативные флуктуации (70%) и психические (53%). Лекарственные дискинезии наблюдались реже (43%). Коррекция лечения ППС требовалась практически в половине случаев (47%) и проводилась в соответствии с протоколом ведения больных с БП. Улучшение общего и неврологического статуса у остальных пациентов достигалось проведением нейрометаболической, ноотропной и сосудистой терапии.

Таким образом, на развернутой и поздней стадиях заболевания происходит трансформация клинической картины БП, в результате которой все более важную роль в структуре клинических проявлений играют осложнения длительной терапии ППС (моторные и немоторные флуктуации и дискинезии), двигательные нарушения и немоторные проявления, которые снижают социальную адаптацию больного. Выявление осложнений терапии облегчает применение специальных дневников, анкет, которые не применялись в

данной выборке. Они позволяют подбирать оптимальное лечение и отслеживать его эффективность, своевременно выявлять и оценивать выраженность основных побочных действий ППС для проведения адекватной терапевтической коррекции. Выбор ППС для комбинированной терапии при БП должен проводиться с учетом стандартов лечения и протоколов.

Список литературы

1. Alobaidi H., Pall H. The role of dopamine replacement on the behavioural phenotype of Parkinson's disease. *Behavioural Neurology*, 2013, vol. 26, no. 4, pp. 225-235.
2. Неврология. Национальное руководство / Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, В.И. Скворцова, А.Б. Гехт. – М.: Всероссийское общество неврологов, 2009. - 1064 с.
3. Нодель М.Р. Стратегия и тактика терапии ранних стадий болезни Паркинсона // *Неврологический журнал*. - 2016. - № 3. - С. 173-181.
4. Левин О.С. Болезнь Паркинсона / О.С. Левин, Н.В. Федорова. – М.: МЕДпресс-информ, 2015. - 384 с.
5. Левин О.С. Леводопа и леводопафобия // *Неврологический журнал*. – 2010. - № 4. – С. 4-12.
6. Левин О.С. Лечение ранней стадии болезни Паркинсона // *Трудный пациент*. - 2015. - № 5. - С. 11-17.
7. Иллариошкин С.Н. Современные представления об этиологии болезни Паркинсона // *Неврологический журнал*. - 2015. - № 4. - С. 4-13.
8. Нодель М.Р. Влияние нервно-психических нарушений на качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона // *Неврологический журнал*. - 2015. - № 1. - С. 20-27.
9. Подсеваткин В.Г. Клинико-психопатологическая и психологическая оценка качества жизни больных эпилепсией: метод. пособие / В.Г. Подсеваткин, Н.Г. Токарева. - Саранск: Рузаевский печатник, 2000. – 22 с.
10. Токарева Н.Г. Изменения психики и социальное функционирование больных эпилепсией: автореф. дис. ... канд. мед. наук (14.00.18) / Московский НИИ психиатрии МЗ РФ. – М., 1998. – 16 с.
11. Zykova S.S., Danchuk M.S., Talismanov V.S., Tokareva N.G., Igidov N.M., Rodin I.A., Koshchaev A.G., Gugushvili N.N., Karmanova O.G. Predictive and experimental determination of antioxidant activity in the series of substituted 4-(2,2-dimethylpropanoyl)-3-hydroxy-1,5-diphenyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-ones. *Pharmaceutical Sciences and Research*. 2018. vol.10, no. 1. P. 164-166.

12. Обухова А.В. Болезнь Паркинсона: диагностика и принципы терапии // Медицинский совет. - 2014. - № 18. - С. 46-50.
13. Nyholm D., Klangemo K., Johansson A. Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion long-term therapy in advanced Parkinson's disease. Eur J Neurol, 2012, vol. 19, pp. 1079-1085.
14. Попов А.А. Особенности клинических проявлений у больных с некоторыми нейродегенеративными заболеваниями / А.А. Попов, Е.Г. Кашайкина, О.И. Игнатъева // Традиционная и инновационная наука: история, современное состояние, перспективы: сб. ст. междунар. науч. практ. конф. – Уфа: Аэтерна, 2016. – С. 265-267.
15. Попов А.А. Оценка влияния немоторных и моторных симптомов на активность пациентов с болезнью Паркинсона и эссенциальным тремором / А.А. Попов, О.И. Игнатъева, Е.Г. Кашайкина // Инновационная наука: прошлое, настоящее, будущее: сб. ст. междунар. науч. практ. конф. – Уфа: Омега-Сайнс, 2016. – С. 183-186.