

УДК 616-009.2-071-036.17



КРІПЧАК О.О.
Львівська обласна клінічна лікарня

«СКЛАДНИЙ» ПАЦІЄНТ У КЛІНІЦІ РУХОВИХ РОЗЛАДІВ

Розлади рухів і хвороба Паркінсона посідають особливе місце в клінічній неврології у зв'язку з високою поширеністю, соціально-економічним значенням, різноманітністю, тяжкістю клінічних проявів і, нерідко, складнощами в лікуванні. Не дивно, що цій проблемі приділяється велика увага у світовій неврології: успішно працює Міжнародне товариство рухових розладів (Movement Disorder Society — MDS), відбуваються численні наукові форуми, щорічні конгреси, виходять спеціалізовані та вельми авторитетні фахові журнали. В Україні також проводяться заходи, присвячені даній тематиці.

Так, 23–25 березня в м. Києві, за підтримки Української асоціації медичної освіти, відбувся EPIC-Congress — науково-практичний захід, у рамках якого були розглянуті актуальні проблеми епілепсії, хвороби Паркінсона, нейродегенеративних і когнітивних розладів. Упродовж трьох років конгрес викликає серйозний інтерес у неврологів і нейрохірургів України як до тем, що розглядаються, так і до нестандартного формату заходу. Зокрема, секція, присвячена хворобі Паркінсона, була проведена в режимі паралельних доповідей і діалогу професора Тетяни Миколаївни Слободін (кафедра неврології № 1 НМАПО ім. П.Л. Шупика, м. Київ) та лікаря-невролога Олени Олексіївни Кріпчак (Обласна клінічна лікарня, м. Львів), які детально розглянули тему «складного» пацієнта в клініці рухових розладів. Доповіді супроводжувались демонстрацією відео клінічних випадків пацієнтів.

На початку свого виступу Т.М. Слободін підкреслила, що рекомендації, які використовуються в Україні, з лікування пацієнтів із хворобою Паркінсона ґрунтуються на міжнародних рекомендаціях: європейських, канадських і американських, усі вони мають обширну доказову базу. Проте в своїй практиці лікар-невролог зустрічається з такими випадками, коли жодна рекомендація не може бути використана. Це складні клінічні ви-

падки, що потребують особливого підходу, правильність вибору якого допомагає пацієнту жити повноцінним і активним життям.

Сьогодні хвороба Паркінсона розглядається як прогресуюче захворювання, а існуюче лікування є симптоматичним. Головною метою терапії є підвищення якості життя пацієнта. Для цього необхідна побудова такого індивідуального лікувального підходу на кожному етапі розвитку захворювання, який дасть хворому можливість працювати і залишатися соціально активним якомога довше. При цьому схема лікування, по можливості, повинна бути максимально простою, з мінімальною кількістю побічних ефектів протипаркінсонічних препаратів, спрямованих на сповільнення прогресування захворювання.

Робоча група останнього європейського керівництва з лікування хвороби Паркінсона (EFNS/MDS-ES, 2013) рекомендує починати лікування тоді, коли хвороба починає впливати на повсякденну активність пацієнта з цією патологією та обмежує його можливості в трудовій діяльності або повсякденному житті.

Для вибору початкової терапії має значення комбінація таких факторів, як індивідуальні особливості самого пацієнта (вік, потреби, очікування, прояви хвороби, коморбідність, соціоекономічний рівень); індивідуальні характеристики фармакологічного засобу (ефективність щодо контролю симптомів паркінсонізму, запобігання ускладненням, безпека з урахуванням коморбідних станів та прийому інших препаратів, зручність застосування, вартість).

У наш час не існує єдиної схеми лікування хвороби Паркінсона. Будь-який з усього арсеналу протипаркінсонічних препаратів може бути вибраний як засіб

ініціальної терапії. За даними закордонних керівних вказівок з лікування хвороби Паркінсона, вибір медикаментозного засобу проводиться серед трьох базових препаратів: агоністів дофамінових рецепторів (АДР), препаратів леводопи та інгібіторів МАО-В, а також двох додаткових, що не впливають на дофамінергічну активність, — препаратів амантадину і холінолітиків.

Існує два ключових критерії при виборі першого препарату: ступінь вираженості рухового дефіциту і вік хворого з урахуванням стану його когнітивних функцій. При незначній вираженості рухового дефекту, відсутності постуральних порушень у будь-якому віці можна почати терапію з інгібіторів МАО-В. Маючи більш скромний терапевтичний ефект порівняно з леводопою і АДР, вони прості в застосуванні (два або один раз на день, не потребують титрування дози) і добре переносяться.

Призначення холінолітиків обмежене тільки молодим віком (беручи до уваги негативний вплив на когнітивні функції) і рекомендоване лише в тому випадку, якщо за допомогою інших протипаркінсонічних препаратів неможливо зменшити тремор.

При помірній вираженості рухового дефекту рекомендовано зробити вибір між АДР і леводопою. І знову набирають сили два ключових положення — очікуване покращення рухової активності і ризик виникнення побічних ефектів, пов'язаних з віком пацієнта. Леводоба забезпечує значне покращення рухової активності. Проте її застосування у молодих пацієнтів загрожує високим ризиком рухових ускладнень (флюктуацій та дискінезій). В свою чергу, АДР мають меншу ефективність і мінімальні ризики рухових ускладнень, але вищі ризики нейропсихіатричних і вегетативних ускладнень (частіше — у літніх хворих).

Тоді, здавалося б, дотримуючись рекомендацій, всім молодим пацієнтам потрібно починати лікування з АДР, а всім пацієнтам похилого віку — з препаратів леводопи. Але на практиці це вдається не завжди.

Далі **О.О. Кріпчак** задала контраверсійні питання професору Т.М. Слободін та аудиторії: «З якого ж віку можна призначати леводопу?» і «Чи існує суворий протокол і клінічні показання до її застосування?», запропонувавши до уваги присутніх кілька клінічних випадків.

Клінічний випадок 1. Хворий В., 39 років, робітник. Протягом одного року турбує виражена скутість та сповільнення рухів, більше справа, що значно обмежує виконання побутових функцій. З немоторних порушень виявлено гіпосмію, запори та поведінкові розлади уві сні. Хворий постурально нестійкий. Ступінь тяжкості за Хен і Яром — 3. Чи потрібно призначати леводопу?

На думку **Т.М. Слободін**, у даній ситуації слід звернути увагу не стільки на брадикінезію в правій руці та нозі, скільки на постуральну нестійкість, що свідчить про те, що прогресування захворювання досягло тієї межі, коли без леводопи, на інших протипаркінсонічних препаратах, неможливо забезпечити покращення рухової активності та якості життя.

О.О. Кріпчак розповіла про схему терапії, застосовану в даного пацієнта. На початку лікування йому була призначена леводоба, відтитрована до 187,5 мг 3 рази на добу. Проте через 6 місяців хворий знову звернувся зі скаргами на руховий дефіцит. Дозу леводопи збільшувати не стали і додатково призначили праміпексол, відтитрувавши дозу до 0,5 мг 3 рази на добу. Через 2 місяці пацієнт відзначив регресування рухового дефіциту, покращення якості життя, але появу зорових галюцинацій. Як діяти в даній ситуації: додати нейролептик або відмінити праміпексол і збільшити дозу леводопи?

Т.М. Слободін визнала розумною тактику зменшення дози праміпексолу і скорегування дози леводопи, відзначивши, що в європейських рекомендаціях існують положення, згідно з якими при появі галюцинацій необхідна відміна холінолітиків; відміна амантадину; відміна інгібіторів МАО-В; зниження дози агоністів дофамінових рецепторів; призначення антихолінестеразних препаратів (донепезил, ривастигмін); призначення атипичних нейролептиків (клозапін, кветіапін).

О.О. Кріпчак відзначила, що їх тактика була відповідною, і це дозволило нарешті досягти бажаного ефекту. Далі був запропонований наступний клінічний випадок.

Клінічний випадок 2. Хворий А., 38 років, художник. Звернувся в клініку вперше зі скаргами на тремор спокою і скутість у правій руці. Об'єктивно: має незначну гіпомімію, брадикінезію правої руки і ноги, постурально нестійкий. Ступінь тяжкості за Хен і Яром — 2,5. Чи слід призначити леводопу?

Т.М. Слободін акцентувала увагу присутніх, що вибір препарату на користь леводопи повинен здійснюватись з урахуванням ступеня брадикінезії та наявності постуральних порушень. У молодому віці, якщо ступінь рухового дефіциту передбачає призначення леводопи, надається перевага поєднанню її малих доз із препаратами АДР, інгібіторами МАО-В або комбінації трьох груп препаратів.

Схема терапії, як продовжила **О.О. Кріпчак**, включала праміпексол у дозі 0,5 мг 3 рази на добу. Але через 3 місяці виникла необхідність додавання леводопи до 125 мг 3 рази на добу. Через 1 рік у пацієнта виникло трагічне наростання тремору спокою, що спричинило збільшення дози праміпексолу до 3 мг на добу і, як наслідок, появу набряків. Щоб їх зменшити, доза праміпексолу була знижена до 1,5 мг на добу; призначений домперидон по 10 мг 3 рази на добу та примідон по 250 мг 2 рази на добу, що зрештою призвело до нормалізації стану пацієнта.

Клінічний випадок 3. Хвора Н., 61 рік, пенсіонер, письменниця. Хворіє з 59 років. Відзначається брадикінезія, більш виражена праворуч, без постуральних порушень. Приймає селегілін 5 мг 2 рази на добу. Якість життя задовольняє, активна. Беручи до уваги доцільність призначення леводопи пацієнтам похилого віку, чи варто міняти лікування?

На думку **Т.М. Слободін**, якщо лікування інгібіторами MAO-B забезпечує регресування рухової симптоматики, то відмінити його на користь інших протипаркінсонічних препаратів не варто, оскільки дана група препаратів має мінімальні побічні ефекти.

Клінічний випадок 4. Хвора Г., 42 роки, вчителька. Звернулася вперше. Має брадикінезію в лівих кінцівках і тремор спокою. Також у пацієнтки виявлено постуральну нестійкість, сповільнення мислення і депресію. Чи слід призначити леводопу?

Т.М. Слободін відзначила, що в наведеному клінічному випадку доцільне призначення АДР, що пояснюється молодим віком пацієнтки, початковою стадією ХП у вигляді односторонньої брадикінезії.

О.О. Кріпчак погодилась з думкою професора, зазначивши, що пацієнтці був призначений праміпексол, і через 3 тижні лікування був отриманий добрий результат.

Потім **Т.М. Слободін** розповіла про результати проведеного дослідження ELLDOPA, в якому показано, що ризик появи викликаних леводопою рухових ускладнень, як флюктуацій, так і дискінезій, безпосередньо залежить від добової дози препарату. Пороговою дозою, вище від якої, без сумніву, почнеться розвиток флюктуацій і дискінезій у пацієнтів молодого віку, є 300–400 мг/добу. Так, призначення 150 мг леводопи викликало дискінезії у 3,3 %, флюктуації — у 16,3 %, тоді як збільшення дози до 600 мг супроводжувалось зростанням цих ускладнень до 16,5 і 29,7 % відповідно. Тому слід якомога довше утримувати пацієнта на мінімальних дозах, що призначаються з рівними проміжками часу; комбінувати з іншими протипаркінсонічними засобами, наприклад з АДР або інгібіторами MAO-B, а також обережно комбінувати препарати леводопи короткої і пролонгованої дії, оскільки така комбінація може посилити дискінезії.

Згідно з дослідженням W. Olanow (2011), ризик раннього розвитку дискінезій збільшується у пацієнтів жіночої статі, при призначенні високих доз леводопи, в молодому віці та при низькій масі тіла. Причому варто пам'ятати, що препарати леводопи сповільненого вивільнення не стримують розвиток рухових ускладнень.

У молодому віці при помірному руховому дефіциті і відсутності постуральних порушень (за шкалою Хен і Яра — до 2-ї ст.) можна починати терапію з АДР, маючи на увазі їх слабкі сторони при прийомі (ризик розвитку імпульсивних і компульсивних розладів, денної сонливості, набряки нижніх кінцівок). Але після 70 років, навіть при помірному руховому дефіциті, варіантом вибору залишається леводопа, зважаючи на можливість розвитку тяжких нейропсихіатричних порушень на фоні прийому АДР. Таке саме відбувається у віковій групі 50–70 років: якщо когнітивних порушень не відзначається, допустимо починати лікування з АДР, контролюючи можливість появи галюцинацій на кожній титраційній сходинці. Але за наявності когнітивного дефіциту лікування потрібно починати з леводопи, що відповідає європейському підходу.

Для зменшення ризику розвитку рухових ускладнень відповідно до європейських рекомендацій необхідно по можливості відтермінувати призначення леводопи пацієнтам молодого віку при досягненні оптимального терапевтичного ефекту за допомогою інших протипаркінсонічних препаратів (АДР, інгібіторів MAO-B, препаратів амантадину). І тільки якщо терапевтичний ефект на фоні інших протипаркінсонічних препаратів не досягнутий, варто призначити мінімальні дози леводопи через рівні проміжки часу, комбінуючи їх з АДР і/або інгібіторами MAO-B. У США і Канаді для запобігання появі імпульсивно-компульсивних розладів (компульсивний гемблінг, шопінг та інші) лікування пацієнтів будь-якого віку починають з леводопи, утримуючи малі дози (до 300–400 мг/добу), додаючи при необхідності інші протипаркінсонічні препарати, в тому числі АДР. За будь-якого підходу золота середина досягається при раціональній комбінації леводопи та інших протипаркінсонічних препаратів, що дозволяє не нарощувати дози кожного з них для уникнення побічних ефектів.

При вираженому руховому дефіциті, наявності постуральної нестійкості та когнітивних порушень препаратом першого вибору є леводопа. При прогресуванні паркінсонічних симптомів доцільно комбінувати інгібітори MAO-B з АДР, а при недостатній ефективності — додавати препарати леводопи. Якщо пацієнт приймає АДР без появи у нього побічних ефектів, можливо підвищення дози препарату. Але якщо АДР приймають понад 5 років, можна замінити його іншим АДР (переходячи на еквівалентну дозу іншого АДР серед існуючих — праміпексолу, ропініролу, ротиготину) або поєднувати з малими дозами леводопи. Якщо пацієнт віком до 70 років без когнітивних порушень приймає препарат леводопи, для підтримки мінімальних доз рекомендується додавати АДР або інгібітор MAO-B.

Також слід пам'ятати про синдром відміни АДР, що зустрічається у 15,5 % пацієнтів, які приймають дану групу протипаркінсонічних препаратів. Причому в 100 % випадків причина відміни АДР пов'язана з розвитком імпульсивно-компульсивних розладів. У групу ризику зазвичай входять хворі молодші 50 років, які палили і приймали наркотичні речовини до розвитку хвороби Паркінсона, після терапії глибокою стимуляцією мозку (DBS), при швидкій відміні АДР, при призначенні більш високих доз леводопи щодо ступеня вираженості рухового дефіциту, що, ймовірно, пов'язано із синдромом дофамінової дисрегуляції.

Клінічно синдром відміни АДР проявляється тривогою, панічними атаками, депресією, ажитацією, дратівливістю, дисфорією, інсомнією, втомлюваністю, генералізованим болем, головокружінням, нудотою. Причому симптоматика не купірується призначенням інших протипаркінсонічних препаратів, за винятком АДР.

Далі **О.О. Кріпчак** відзначила, що основну роль у формуванні ускладнень при патології екстрапірамідної

системи відіграє патологія мезолімбічного і нігостріарного дофамінергічного шляхів. Дегенерація нігостріарного шляху при хворобі Паркінсона призводить до різкого зниження синтезу та вивільнення дофаміну з його терміналей у стріатумі. Функціонування нігостріарного дофамінергічного шляху залежить від активності дофамінових рецепторів. У наш час виділяють дві їх великі групи: D1- та D2-рецептори.

Існують дві висхідні дофамінергічні системи: мезолімбічний та мезокортикальний шляхи. Мезолімбічний шлях зв'язує середній мозок із філогенетично більш старими утвореннями переднього мозку і закінчується у вентральній області стріатума і лобній корі. Вважається, що основною функцією цього шляху є його участь у контролі настрою і поведінкових реакцій. Дефіцит дофаміну в мезолімбічному шляху спостерігається при хворобі Паркінсона, що може пояснити високу поширеність емоційних (передусім депресії) та інших психічних порушень.

При призначенні замісної дофамінової терапії можливі два типи ускладнень. Вплив на дорзальний стріатум призводить до моторних дискінезій, що відображають викликану препаратами сенситизацію системи, яка регулює моторну функцію. А вплив на вентральний стріатум викликає порушення імпульс-контролю (гіперсексуальність, компульсивний шопінг та гемблінг, компульсивне споживання їжі), немоторні флюктуації (дисфорія, тривога, сповільнення мислення, втомлюваність), синдром дофамінової дизрегуляції.

Синдром дофамінової дизрегуляції проявляється безконтрольним (компульсивним) прийомом препаратів леводопи та інших дофамінергічних засобів. На піку дози у таких пацієнтів виникає особливий емоційний підйом, ейфорія або маніакальні прояви. При цьому пацієнти приймають наступну дозу леводопи, коли відчувають найменшу дисфорію, що пов'язана з ослабленням дії попередньої дози. В результаті добова доза леводопи виявляється дійсно збитковою, хоча пацієнти, які отримують дискінезії, категорично відмовляються знижувати дозу і докладають всі зусилля, щоб отримати додаткову кількість препарату. На підтвердження вищезначеного були наведені наступні клінічні випадки.

Клінічний випадок 5. Хворий Б., 70 років, професор, хворіє понад 12 років. Приймає леводопу в дозі 2500 мг/добу і леводопу пролонгованої дії — 600 мг/добу. Турбують періодичні «виключення» та виражені моторні дискінезії.

Пацієнтові було призначено парентеральне введення розчинного амантадину сульфату 200 мг 2 рази/добу впродовж 5 днів, потім таблетований по 100 мг 2 рази/добу. Також була проведена корекція леводопамісних препаратів і призначена робота з психологом. На фоні проведеного лікування мінімізувались дискінезії та періоди «виключення». Проте через 2 місяці пацієнт звернувся з аналогічними дискінезіями, що були пов'язані з самостійною відміною амантадину сульфату та збільшенням дози леводопи.

Клінічний випадок 6. Хвора Ш., 67 років, хворіє понад 9 років. Госпіталізована до відділення з моторними і немоторними флюктуаціями та моторними дискінезіями піку дози, вегетативними проявами у вигляді ортостатичної гіпотензії та запорів, психотичними розладами (галюцинації, інші психотичні прояви). З анамнезу відомо, що протягом останнього місяця до вищезгаданих симптомів приєдналася дисфагія, а відсутність адекватного дофамінергічного лікування призвела до трагічної акінезії.

Зважаючи на тяжкість стану, пацієнтці був уведений назогастральний зонд, призначено парентеральне введення амантадину сульфату з переходом на таблетований амантадин 100 мг 2 рази/добу, леводопу 5 табл/добу, леводопу пролонгованої дії по 1 табл. 2 рази/добу, кветіапін. У подальшому встановлена гастростома.

Завершуючи виступ, **Т.М. Слободін** підкреслила необхідність корекції терапії хвороби Паркінсона при зниженні ефективності раніше адекватної схеми лікування внаслідок прогресування хвороби. Якщо пацієнт отримував препарати MAO-B, антихолінестеразні, амантадин, то необхідно додати АДР або леводопу. У випадку прийому АДР-рецепторів у першу чергу необхідно підвищити дозу препарату, що приймається, або замінити на інший препарат групи АДР, або додати леводопу. При зниженні ефективності леводопи — підвищити її дозу, додати АДР, використати трикомпонентний леводопамісний препарат. При вираженому треморі призначають холінолітики, клозапін, бета-блокатори, хірургічне лікування (глибоку стимуляцію мозку).

За наявності моторних флюктуацій необхідно оптимізувати частоту і дозування леводопи (збільшення кількості прийомів при збереженні добової дози; зменшення разової дози). Також рекомендовано розглянути додавання інгібіторів КОМТ (перехід на трикомпонентний препарат леводопа/карбідоба/ентакапон) або MAO-B інгібітора. Обидва препарати здатні зменшувати період «виключення» на 1–1,5 год/добу. Варіантом терапії також може бути додавання АДР. Призначення леводопи повільного вивільнення допомагає при феномені «виснаження кінця дози» та нічній акінезії. Рекомендовано розглянути додавання препаратів амантадину при наявності дискінезій і для полегшення паркінсонічних симптомів або холінергічних препаратів — пацієнтам молодого віку з тремором.

У випадку тяжких флюктуацій необхідними лікувальними підходами можуть бути: апоморфінова помпа, інтестинальний гель леводопа/карбідоба (обидва варіанти лікування не зареєстровані в Україні), хірургічне лікування.

При дискінезії рекомендовано зниження дози леводопи і збільшення дози АДР; відміна або зменшення дози MAO-B і КОМТ-інгібіторів; призначення амантадинів; хірургічне лікування (глибока стимуляція мозку); призначення атипичних нейролептиків (клозапін або кветіапін).

NEUR-PUB-042016-010 ■