Немоторные флуктуации при болезни Паркинсона

- – Моторные флуктуации – практически неизбежное явление у пациентов с болезнью Паркинсона (БП), длительно принимающих леводопу. Они могут развиваться уже через несколько недель после начала приема препаратов-предшественников дофамина. Первым развивается феномен «истощения конца дозы» леводопы, который характеризуется постепенным нарастанием симптомов паркинсонизма к моменту приема очередной дозы препарата. В результате в течение дня чередуются периоды оптимального эффекта леводопы («включения») и ослабления ее влияния («выключения»). Со временем наблюдается не только укорочение действия леводопы, но и изменение характера перехода между «включением» и «выключением», который происходит все более быстро (феномен «включения-выключения»). В результате периоды «включения» и «выключения» становятся четко очерченными, а между ними выделяются фаза «включения» – временной отрезок, в течение которого происходит переход от периода «выключения» к периоду «включения», и фаза «выключения» – временной отрезок, в течение которого происходит обратный переход. Фазы «включения» и «выключения» более кратковременны, чем периоды «включения» и «выключения», и могут продолжаться от

- Сообщения о немоторных проявлениях в периоды «выключения» регулярно появлялись в научной литературе начиная с момента широкого внедрения леводопы в практику, однако систематическое изучение феномена немоторных флуктуаций началось сравнительно недавно (M.E. Hillen, 1997; D.I. Gunal с соавт., 2002; T. Witjas с соавт., 2002). Колебания немоторных симптомов возникают у большинства пациентов с моторными флуктуациями. Немоторные флуктуации можно условно разделить на три основные группы: вегетативные, психические и сенсорные. Проведенное обследование 60 больных с моторными флуктуациями позволило выявить с помощью специального опросника хотя бы одно немоторное проявление у всех пациентов. При этом вегетативные флуктуации отмечались у 97%, психические – у 87%, а сенсорные – у 48% больных.

- К наиболее частым вегетативным проявлениям флуктуаций относятся гипергидроз (48%), слюнотечение (45%), ощущения жара или холода (35%), кардиалгии, тахикардия (29%), нарушение мочеиспускания, как правило, в виде поллакиурии (учащенное мочеиспускание), императивных позывов или затрудненного опорожнения мочевого пузыря (26%). Слюнотечение можно лишь условно отнести к вегетативным симптомам, так как в значительной степени оно определяется затруднениями глотания, но, с другой стороны, известно стимулирующее влияние леводопы на продукцию слюны. Замедленное опорожнение желудка в период «выключения» может объяснять отсроченное наступление эффекта или его отсутствие после приема леводопы. Примерно у 10% пациентов в периоде «выключения» отмечается нарушение дыхания в виде одышки, дискомфорта в грудной клетке или навязчивого кашля. Эти симптомы могут сопровождать нарастание аксиальной гипокинезии и ригидности мышц грудной клетки. Некоторые вегетативные симптомы, например одышка, боль в животе или грудной клетке, могут имитировать соматическое состояние, требующее экстренной помощи (например, инфаркт миокарда, приступ бронхиальной астмы или «острый живот»).

- К наиболее частым психическим флуктуациям, возникающим в период «выключения», относятся тревога в виде беспокойства, раздражительности, навязчивых мыслей (49%) или дисфория (37%), которая может сопровождаться другими симптомами депрессии. В период «включения» примерно у 40% пациентов с флуктуациями отмечается эйфория, развитие которой может опережать улучшение моторных функций. Повышение настроения на пике дозы леводопы может достигать уровня психомоторного возбуждения, гипомании и даже истинной мании. Сенсорные флуктуации чаще связаны с периодом «выключения» и бывают представлены парестезиями (48%), акатизией (20%), болью (18%).

- Немоторные симптомы (особенно сенсорные и вегетативные) чаще отмечаются в периоде «выключения» и уменьшаются или проходят после приема леводопы, реже они появляются в периоде «включения», возникая с началом действия очередной дозы препарата или только на пике ее действия. В некоторых случаях немоторные проявления возникают только в фазе «включения» или «выключения» либо в обеих этих фазах (двухфазные флуктуации). В наших работах показано, что у части пациентов немоторные проявления сцеплены с дискинезиями пика дозы, периода «выключения» или двухфазными. Связь немоторных симптомов с фазами действия препаратов леводопы представлена в таблице.

Таблица. Связь немоторных симптомов с фазами действия препаратов леводопы				
Симптомы	Фаза «включения»	Период «включения»	Фаза «выключения»	Период «выключения»
Гипергидроз	–	+*	+	++
Ощущение жара или холода	+	+*	+	++
Приливы	+	+*	+	++
Сухость во рту	–	–	–	++
Слюнотечение	±	±*	–	++
Одышка	–	±*	+	++
Нарушения мочеиспускания	+	+*	+	++
Сердцебиения	+	–	+	++
Загрудинные боли	–	–	+	++
Дискомфорт в животе	+	+*	+	++
Тревога	–	±*	+	++
Галлюцинации	–	++	–	+
Эйфория	+	++		
Депрессия	–	–	+	++
Панические атаки	–	–	+	+ +
Агрессивность	–	+	–	++
Акатизия	+	+*	+	++
Боль	–	+*	+	++

Примечания: * симптом возникает на фоне дискинезии пика дозы, ++ симптом возникает более чем у 20% больных, + симптом возникает у 5-20% больных, ± симптом возникает менее чему 5% больных (на основе данных Gunal и соавт., 2002; Witjas и соавт., 2002, и собственных данных).

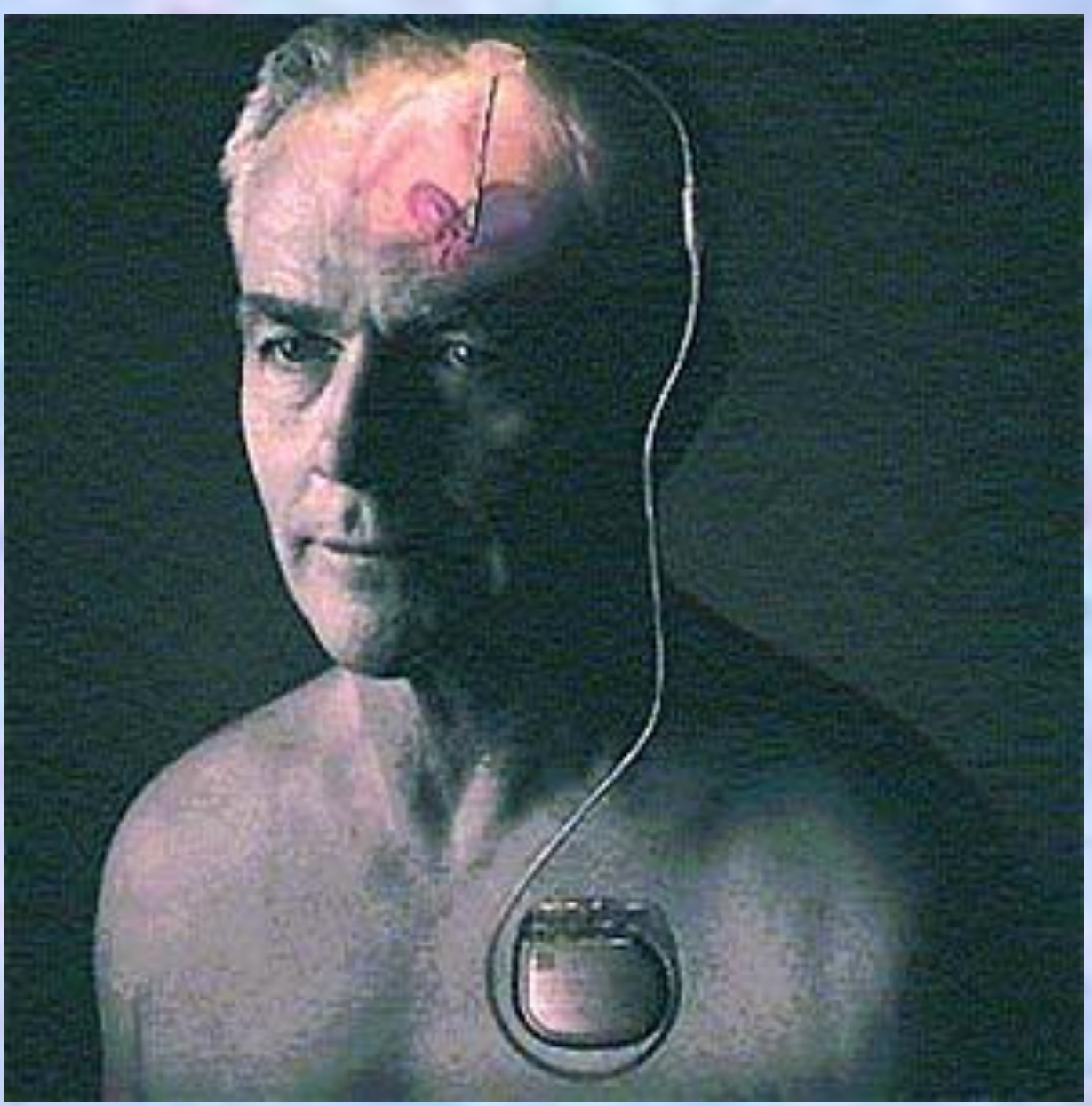
- Как и в случае моторных флуктуаций, наличие немоторных флуктуаций коррелирует с тяжестью и длительностью заболевания, стадией БП по Хен-Яру, длительностью приема, суточной и кумулятивной дозами леводопы.
- Развитие немоторных флуктуаций может объясняться вовлечением не только базальных ганглиев, но и тесно связанных с ними лимбических, диэнцефальных, стволовых структур, лобной коры. Возможно, что пульсирующая стимуляция дофаминовых рецепторов в стриатуме (на фоне неравномерного профиля концентрации экзогенной леводопы в плазме крови) приводит к дисфункции других нейромедиаторных систем – норадренергической, серотонинергической, холинергической, колебания активности которых происходят синхронно или асинхронно с колебаниями концентрации дофамина в базальных ганглиях.

- По данным регрессионного анализа, немоторные флуктуации оказывают более выраженное негативное влияние на качество жизни пациентов. Около трети пациентов с немоторными флуктуациями отмечают, что они в большей степени нарушают их жизнедеятельность, чем моторные. Среди симптомов, оказывающих особенно негативное влияние на качество жизни пациентов, – болевые синдромы, в том числе боль в брюшной полости, нарушения мочеиспускания и дыхания, кардиоваскулярные нарушения, тревога и депрессия.

- Подходы к лечению немоторных флуктуаций недостаточно разработаны, но, по-видимому, должны основываться на тех же принципах, что и коррекция моторных флуктуаций, однако эффективность этих мер в данной ситуации специально не оценивалась. Планируя лечение, важно установить, в какой фазе действия леводопы появляется тот или иной симптом. Решение этой задачи облегчается при ведении пациентом дневника.

- При «простых» флуктуациях (феномене «истощения конца дозы») показано увеличение дозы или (чаще) кратности приема леводопы, полная или частичная замена стандартного препарата леводопы на препарат с замедленным высвобождением, меры по оптимизации всасывания леводопы (например, прием препарата натощак), добавление ингибитора катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ), ингибитора МАО типа В (предпочтительнее разагилин), агониста дофаминовых рецепторов. «Сложные» флуктуации хуже поддаются коррекции. Если немоторное проявление возникает в период «включения», то, как и при дискинезиях пика дозы, показано снижение разовой дозы леводопы, а для компенсации возможного снижения эффекта рекомендуется увеличение кратности приема, добавление амантадина или агониста дофаминовых рецепторов. Флуктуации, возникающие в фазу «включения» и/или «выключения», как и двухфазные дискинезии, наиболее сложно коррегируются; как правило, они образуются на уровне низкого уровня дофамина и могут рассматриваться как гиподофаминергическое состояние. В этом случае рекомендуются меры, направленные на поддержание стабильно высокого уровня дофаминергической стимуляции, в частности увеличение разовой дозы леводопы, добавление агониста дофаминовых рецепторов, ингибитора МАО-В или КОМТ. Важное значение имеет максимально возможное укорочение фазового перехода, для этого могут применяться меры по оптимизации всасывания леводопы, регулярный прием этого препарата в растворенном виде. Важно, чтобы пациент принимал очередную дозу леводопы в период, когда еще не закончилось действие предыдущей.

- В том случае, когда коррекция схемы противопаркинсонической терапии не привела к нужному эффекту, возможно назначение дополнительных средств, например для коррекции аффективных нарушений могут применяться селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, при гиперактивном мочевом пузыре – средства, блокирующие М-холинорецепторы мочевого пузыря. Если указанные методы оказались неэффективными, следует рассмотреть вопрос о нейрохирургическом лечении. T. Witjas, E. Kaphan и соавт. в 2007 г. показали, что стимуляция субталамического ядра эффективно устраняет не только моторные, но и немоторные проявления флуктуации.



Спасибо за внимание