

УДК 616.858-085.21

Глушко А.В., Таряник К.А., Литвиненко Н.В.

ВПЛИВ ЛЕВОДОПАТЕРАПІЇ НА ДИНАМІКУ РУХОВИХ ТА КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХВОРОБОЮ ПАРКІНСОНУ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Було обстежено 22 амбулаторних пацієнти з хворобою Паркінсону II-III стадії за шкалою Хену і Яру. Діагноз встановлювали на основі діагностичних критеріїв товариства хвороби Паркінсону Британського банку мозку – UPDQS. Хворих розподілено на 2 групи. Перша група – отримували лікування із застосуванням препарату леводопа протягом 3 років, друга – леводопа та агоністи дофамінових рецепторів (праміпексол). Після лікування у пацієнтів першої та другої груп встановлено покращення рухової активності за шкалою UPDRS, гальмування прогресування когнітивної дисфункції та загального стану.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, леводопа, агоністи дофамінових рецепторів, когнітивні порушення.

Вступ

В останні десятиріччя частота випадків хвороби Паркінсону (ХП) зростає, збільшується кількість хворих серед осіб працездатного віку. У структурі загальної популяції світу ХП зустрічається з частотою 67-187, а в Україні – 133 на 100 тисяч населення. Із збільшенням віку спостерігається зростання захворюваності, у літніх людей ХП досягає 1,9-6,9% в популяції [1-3]. Захворювання характеризується неухильним прогресуванням, що неминуче призводить до інвалідності і значних соціально-економічних витрат суспільства. Це визначає велику медико-соціальну значущість проблеми і необхідність подальшої розробки методів фармакотерапії і реабілітації хворих [3,4-7]. Виявлено, що адекватне лікування ХП, навіть зі зниженням темпу прогресування захворювання всього на 10%, дозволяє заощаджувати значні кошти в системі охорони здоров'я (на діагностику, адекватну терапію і своєчасне проведення заходів медико-соціальної реабілітації потрібно витрат у багато разів менше, ніж на догляд за тяжкохворими) [1,4,5].

Згідно з сучасними даними, ХП вважають хворобою нейромедіаторного обміну із недостатністю продукції дофаміну (ДА) у базальних гангліях [4,5,7,8]. Патогенетична терапія ХП на сучасному етапі спрямована на корекцію головних ланцюгів порушеного нейромедіаторного обміну у мозку за допомогою основних класів протипаркінсонічних препаратів, до яких відносяться агоністи дофамінових рецепторів, блокатори глутаматних рецепторів, інгібітори моноаміноксидази, холіноблокатори, леводопа-вмісні препарати [7-9,10-15].

Наміри відкласти термін призначення препаратів леводопа хворим на ХП обумовлені високим ризиком появи моторних ускладнень на фоні їх прийому, особливо у молодих пацієнтів. Поряд із цим, метаболізм леводопа співпадає з нейротоксичним ефектом на самі нейрони чорної субстанції, які являються мішенню нейродегенеративного процесу при ХП [5].

На теперішній час погляди на терміни початку лікування та рекомендовані дози леводопа дещо змінились – від обережних та низькодозо-

вих режимів до більш агресивних [8,9]. Доведено, що леводопа не має негативного впливу на прогресування захворювання, не демонструє токсичних ефектів *in vivo* (на відміну від *in vitro*, де вона підсилює явища оксидативного стресу в культурі клітин). В контрольованих дослідженнях продемонстровано, що раннє та адекватне призначення леводопа може навіть уповільнити прогресування хвороби [3,4,6]. Автори надають суттєві докази на користь того, що фізична активність має нейропротекторну дію, оскільки сприяє виробленню ендогенних трофічних факторів, які можуть навіть відновлювати функцію пошкоджених нейродегенерацією нейронів. Тому сучасна логіка призначень адекватних доз леводопа, яка покращує моторні функції, надає хворому можливість збільшити фізичну активність і тим самим опосередковано включити природні нейротрофічні захисні механізми [6].

Таким чином, стратегія підбору дози для лікування полягає в досягненні максимально ефективною дози з урахуванням потреб пацієнта та оптимізації його повсякденної активності.

Мета дослідження

Вивчення особливості впливу препаратів леводопа на рухові та когнітивні функції пацієнтів із хворобою Паркінсону при тривалому використанні.

Для досягнення цієї мети нами були поставлені наступні задачі:

1. Оцінити динаміку рухових та когнітивних розладів у хворих на хворобу Паркінсону при монотерапії препаратами леводопа.

2. Оцінити динаміку рухових та когнітивних розладів у хворих на хворобу Паркінсону при комбінованій терапії препаратами леводопа та агоністами дофамінових рецепторів.

3. Провести порівняльний аналіз та оцінити ефективність лікування хворих із застосуванням леводопа як монотерапії, так і в комбінації із агоністами дофамінових рецепторів.

Матеріали та методи дослідження

Нами було обстежено 22 амбулаторних хворих із хворобою Паркінсону II-III стадії тяжкості за шкалою Хену та Яру за період 2012-2013 рр.. У групі хворих осіб чоловічої статі було 18 (82

%), жіночої – 4 (18%). Вік пацієнтів склав 56-73 роки. Всім пацієнтам проводились загальноклінічні обстеження, дослідження неврологічного статусу. Діагноз встановлювали на основі діагностичних критеріїв товариства хвороби Паркінсона Британського банку мозку - UPDQS (A. Hughes et al., 1992). Усіх хворих було розподілено на 2 групи. Перша група – 8 пацієнтів, які отримували лікування із застосуванням препарату леводопа 250/карбідopa 25 мг по 0,25 табл 4 рази на добу. Тривалість лікування препаратами леводопа склала 3 роки. Друга група – 14 хворих, які отримували леводопу у дозі 250/25 мг по 0,25 табл 4 рази на добу та агоністи дофамінових рецепторів (праміпексол) по 0,25 мг 3 рази на добу також протягом 3 років. Пацієнти першої та другої груп не мали статистично достовірних відмінностей за віком, статтю та тяжкістю захворювання.

Для оцінки динаміки рухових порушень застосовували Уніфіковану шкалу оцінки хвороби Паркінсона (UPDRS), що складається з 4 частин,

при цьому рухові розлади у III частині оцінювали у стані «on» («включення») та «off» («виключення») [16]. Для оцінки когнітивних порушень проводили нейропсихологічне тестування із застосуванням шкали MMSE, з метою визначення загального стану хворих у процесі лікування використовували шкалу CGI [17-19]. Визначення стану психічних розладів проводили із застосуванням Колумбійської шкали тяжкості суїцидальних розладів (C-SSRS) [20]. Обстеження рухових та когнітивних порушень у хворих на ХП проводили протягом останніх 12 місяців лікування, враховуючи дані на базисному візиті та через 12 місяців терапії (кінцевий візит).

Результати досліджень

Результати оцінки стану рухових розладів за шкалою UPDRS на кінцевому візиті довели покращення рухової активності (збільшення амплітуди та швидкості виконання моторних функцій у кінцівках) за III частиною шкали пацієнтів обох груп (таблиця 1).

Таблиця 1.

Динаміка рухових розладів за шкалою UPDRS у пацієнтів із хворобою Паркінсона (бали , M±m)

Показники	Базовий візит		Кінцевий візит	
	I група (n=10)	II група (n=12)	I група (n=10)	II група (n=12)
UPDRS I частина	4,47± 0,93	5,47 ±1,04	2,5 ± 0,1*	6,4 ±3,54
UPDRS II частина	26,1 ± 2,75	24,2 ±2,79	20,4 ±2,43	17,1 ± 1,07*
UPDRS III частина «off»	36,2 ± 2,54	37 ± 2,01	24,3 ± 2,52*	30 ±1,33*
UPDRS III частина «on»	30± 3,3	27 ± 3,5	20,9±7,77*	19 ± 2,8

Примітка: * - p<0,05 – між групами пацієнтів на базисному та кінцевому візиті.

При оцінці когнітивних розладів у пацієнтів із ХП за шкалою MMSE на базовому візиті не було виявлено відмінностей між першою та другою групами: у першій - 27,2 ± 0,6 балів, другій - 26,8 ± 0,7 балів. Через 12 місяців лікування кількість балів за шкалою MMSE склала - 27,8 ± 0,5 балів , у другій - 27,2 ± 0,4 балів. Таким чином, у хворих обох груп за період спостереження не виявлено погіршення когнітивних розладів за шкалою MMSE, що може свідчити про нейропротекторні властивості застосованих препаратів. При цьому когнітивні розлади в обох групах хворих на ХП за шкалою MMSE можуть бути віднесені до легких. У жодного з пацієнтів нами не виявлені суїцидальні розлади у хворих на ХП за шкалою C-SSRS. Потрібно зазначити, що за шкалою CGI (Clinical Global Impression- Загального Клінічного Враження) пацієнти оцінили свій стан до лікування «без змін» - у 63,6 % випадків, «мінімальне покращення» - в 36,4% випадків в обох групах; після лікування – «без змін» - 54,5% випадків, «мінімальне покращення» - 45,5% в обох групах. При оцінці загального стану пацієнтів за шкалою CGI лікарем результати оцінки повністю співпали з даними пацієнтів.

Висновки

1. У хворих на ХП II-III стадії тяжкості (за

шкалою Хена та Яру) призначення препаратів леводопи призвело до статистично значимого покращення рухових функцій (за даними шкали UPDRS), гальмування прогресування когнітивної дисфункції (за шкалою MMSE) та загального стану (за шкалою CGI).

2. Призначення препаратів леводопи у комплексі з агоністом дофамінових рецепторів (праміпексолом) у пацієнтів із ХП також призвело до статистично значимого покращення рухових функцій, гальмування прогресування когнітивної дисфункції та загального стану.

3. Когнітивні розлади у хворих на ХП II-III стадії тяжкості можуть бути віднесені до легкої когнітивної дисфункції.

4. Порівняння результатів призначення леводопамісних препаратів в якості монотерапії та в комплексному лікуванні із агоністами дофамінових рецепторів (праміпексолом) доводить протективний вплив даних методів терапії щодо прогресування моторних та немоторних проявів ХП.

Література

1. Московко С.П. Болезнь Паркинсона: развитие теории и практические рекомендации / С.П.Московко, И.Н.Карабань, Т.Н.Калищук-Слободин [и др.] // Материалы XIII Международного конгресса по болезни Паркинсона и двигательным расстройствам : Мат. конф. NeuroNews. – №4(15). – П., 2009. – С.27-30.

2. Луханина Е.П. Зависимость двигательных и когнитивных нарушений у больных болезнью Паркинсона от клинических особенностей течения заболевания / Н.В.Карабань, Т.Н.Калищук-Слободин, М.Березецкая [и др.] // Международный медицинский журнал. – 2009. – Т.15, №1. – С.16-23.
3. Болезнь Паркинсона: диагностические критерии и стратегии лечения (руководство для врачей) / [Ю.И.Головченко, И.Н.Карабань, Т.Н. Калищук-Слободин [и др.]. –К., 2008. – 67 с.
4. Калищук-Слободин Т.Н. Нейродегенеративные заболевания – в центре внимания XI конгресса EFNS) / Т.Н. Калищук-Слободин, С.П. Московко // Здоров'я України. – 2007. – №19 (176). – С. 26-27.
5. Cubo E. Parkinson's Disease / E. Cubo, C.G. Goetz // Encyclopedia of the Neurological Sciences. – 2003. – P. 820-825.
6. Post B. Prognostic Factors for the Progression of Parkinson's Disease: A Systematic Review / B. Post, M.P. Merkus, R.J. de Haan [et al.] // Movement Disorders. – 2007. – V. 22, № 13. – P. 1839-1851.
7. Clarke C. Neurology: A Queen Square Textbook / C. Clarke, R. Howard, M. Rossor [et al.] // Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2009. – P. 155-187.
8. Московко С.П. Моторні та немоторні прояви хвороби Паркінсона: патогенез та напрямки корекції / С.П. Московко, І.В. Богданова, Т.М. Слободин // НейроNews (психоневрологія і нейропсихіатрія). – 2010. – №7(26). – С.30-36.
9. Qureshi G. Oxidative stress and neurodegenerative disorders / G. Qureshi, H. Parves // Elsevier. – 2007. –771 p.
10. Gardian G. Medical treatment of Parkinson's disease: today and the future / G. Gardian G., L. Vecsei // International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics. - 2010. - V. 48. – P. 633-642.
11. Слободин Т.М. Динамика двигательных, когнитивных и эмоциональных показателей у больных с болезнью Паркинсона на фоне приема агонистов дофаминовых рецепторов / Т.М. Слободин // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2010. – №1. – С. 85-89.
12. Слободин Т.Н. Нейропротекторное действие агонистов дофаминовых рецепторов на примере прамипексола при лечении больных болезнью Паркинсона / Т.Н. Слободин // Патология. Журнал Запорізького державного медичного університету. – 2010. – Т.7(2). – С. 38-41.
13. Noyes K. Pramipexole versus levodopa in patients with Parkinson's disease: effect on generic and disease-specific quality of life / K. Noyes, A.W.Dick, R.G.Holloway [et al.] // Value Health. - 2006. – V.9, №1. – P. 28-38.
14. Katzenschlager R. Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD / R. Katzenschlager, J. Head, A. Schrag [et al.] // Neurology. – 2008. – P.23-25.
15. Visser M. Reliability and validity of the Beck depression inventory in patients with Parkinson's disease / M.Visser, A.F.Leentjens, J.Marinus [et al.] // Mov. Disord. – 2006. – V.21. – P.668-672.
16. Goetz C.G. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and Recommendations. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease / C.G. Goetz, W. Poewe, O.Rascol [et al.] // Movement Disorders. – 2003. – V. 18, № 7. – P. 738-750.
17. Starkstein S.E. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease / S.E.Starkstein, H.S.Mayberg, F.Preziosi [et al.] // Neuropsychiatry Clin Neurosci. – 1992. – V. 4. – P.134-139.
18. Ramjit A.L. The relationship between anosmia, constipation, and orthostasis and Parkinson's Disease duration / A.L. Ramjit, L. Sedig, J. Leibner [et al.] // International Journal of Neuroscience. – 2010. – № 120. – P. 67-70.
19. Suchowersky O. Practice Parameter: Diagnosis and prognosis of new onset Parkinson's Disease (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology / O. Suchowersky, S. Reich, J. Perlmutter [et al.] // Neurology. – 2006. – № 66. - P. 968-975.
20. Martin W. Parkinson's Disease / W. Martin, O. Suchowersky, K.K. Burns, [et al.] // Weinheim : WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KgaA, 2010. – 336 p.

Реферат

ВЛИЯНИЕ ЛЕВОДОПАТЕРАПИИ НА ДИНАМИКУ ДВИГАТЕЛЬНЫХ И КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

Глушко А.В., Таряник К.А., Литвиненко Н.В.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, леводопа, агонисты дофаминовых рецепторов, когнитивные нарушения.

Были обследованы 22 амбулаторных пациента с болезнью Паркинсона II-III стадии по шкале Хена и Яра. Диагноз устанавливали на основе диагностических критериев общества болезни Паркинсона Британского банка мозга - UPDQS. Больные распределены на 2 группы. Первая группа - получали лечение с применением препарата леводопа в течение 3 лет, вторая - получали леводопу и агонисты дофаминовых рецепторов (прамипексол). После лечения у пациентов первой и второй групп установлено улучшение двигательной активности за шкалой UPDRS, торможение прогрессирования когнитивной дисфункции и общего состояния.

Summary

EFFECT OF LEVODOPA-THERAPY ON DYNAMICS OF MOTORIC AND COGNITIVE IMPAIRMENTS IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

Glushko A. V., Taryanyk E.A., Lytvynenko N.V.

Keywords: Parkinson's disease, levodopa, dopamine agonists, cognitive impairment.

22 patients with Parkinson's disease II – III stages treated at out-patients department were examined by Hoehn-Yahr scale. The diagnosis was made on the basis of diagnostic criteria developed by Parkinson's Disease Society of the British Brain Bank – UPDQS. Patients were divided into 2 groups. The first group underwent the levodopa therapy for 3 years, the second took levodopa and dopamine agonists (pramipexole). When the treatment completed the patients of both groups showed improved general condition, improved motoric activity and depression of progressive cognitive dysfunction.