

# Нарушения аффективной сферы у пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона

*Р.Р. Богданов, С.Ю. Борисова, С.В. Котов*

Аффективные расстройства депрессивного и тревожного спектра являются наиболее частыми психопатологическими феноменами при болезни Паркинсона, зачастую дебютируя раньше двигательных нарушений. Депрессия и тревога при болезни Паркинсона во многом определяют внутреннюю картину болезни, что, в свою очередь, определяет комплаентность и влияет на качество жизни пациента и его родственников. В лечении аффективных нарушений препаратами первого ряда являются агонисты дофаминовых рецепторов с антидепрессивным действием, при недостаточной эффективности добавляют антидепрессанты, при этом делают акцент на безопасности лекарственных средств.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, аффективные расстройства, депрессивные расстройства, тревожные расстройства, агонисты дофаминовых рецепторов, антидепрессанты.

В последнее десятилетие представление о болезни Паркинсона (БП) как о двигательном расстройстве существенно расширилось, что связано в первую очередь с пристальным изучением так называемых немоторных нарушений. Подобный интерес обусловлен тем, что часть немоторных нарушений, с одной стороны, дебютируют раньше моторных, с другой стороны, значимо влияют на качество жизни пациентов с БП [1, 5, 9, 20, 25]. Аффективные нарушения в виде психопатологических проявлений достаточно часто встречаются в рамках клинической картины ранних проявлений БП, проявляясь депрессивными и тревожными расстройствами, при этом часто дебютируя раньше моторных проявлений заболевания [1, 3, 5, 9, 10]. Однако нередко эти нарушения ускользают из поля зрения клинициста или им не придается должного внимания. Подобная ситуация связана, с одной стороны, с тем, что клинические проявления депрессивного аффекта и моторных нарушений часто схожи, например гипокинезия как моторный феномен и моторное торможение при депрессивных расстройствах. С другой стороны, часто депрессии при БП не придается должного значения, так как считается, что это является “условно нормальной” реакцией на наличие хронического прогрессирующего заболевания [1, 3, 5]. Однако выявление аффективных нарушений имеет важное практическое значение. Это обусловлено тем, что наличие аффективных расстройств в значительной степени определяет восприятие пациентом “внутренней картины болезни”, влияет на приверженность назначенной терапии, субъективную

оценку клинической эффективности и в целом определяет качество жизни [1, 3, 5].

Частота встречаемости депрессивных расстройств при БП в последних исследованиях колеблется от 50 до 70%, причем доминируют легкие депрессивные расстройства (50%), около 20% пациентов имеют депрессивные расстройства средней тяжести, тяжелая депрессия встречается значительно реже (3–8%) [3, 5, 6, 12, 15, 17]. Тревожные расстройства, по данным разных авторов, встречаются в среднем в 24–75% случаев, часто в совокупности с депрессивными нарушениями [9, 15].

В настоящее время патогенез аффективных нарушений рассматривается как сочетание нейротрансмиттерных расстройств в совокупности с реактивными аффективными реакциями в ответ на выявление у пациента тяжелого, прогрессирующего нейродегенеративного заболевания, заметного окружающим, что особенно актуально для пациентов с начальными проявлениями БП. В патогенезе аффективных нарушений среди нейротрансмиттерных расстройств отдают предпочтение патологии моноаминов, в частности дофаминергической, серотонинергической и норадренергической системам, что обусловлено в первую очередь дисфункцией мезолимбической и мезокортикальной модуляции корковых функций [3, 5, 8, 23, 24].

Диагностика тревожных расстройств обычно не вызывает трудностей, в то время как депрессивные нарушения часто могут быть менее заметны за фасадом двигательных расстройств, особенно таких проявлений, как гипокинезия и гипомимия. Фактически диагностика строится на субъективных ощущениях пациентов, таких как жалобы на чувство опустошенности, снижение эмоциональной реактивности, чувство безнадежности, при этом обычно не наблюдается идей вины и самобичевания. Несмотря на неоднократно высказываемые суицидальные мысли, суициды для таких пациентов нехарактерны. На основании этих данных рядом авторов высказывается предположение о клинической

Кафедра неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО “Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского”.

**Ринат Равилевич Богданов** – канд. мед. наук, доцент.

**Снежана Юрьевна Борисова** – ординатор.

**Сергей Викторович Котов** – профессор, зав. кафедрой, руководитель неврологического отделения.

специфичности депрессивной симптоматики при БП [6, 9, 15]. Также оценивается соотношение выраженности двигательных симптомов и депрессивных проявлений. На поздних стадиях БП выраженность аффективных расстройств может ассоциироваться с моторными флуктуациями [3, 5]. Часто клиницисту приходится активно выявлять жалобы депрессивного круга, так как подобная симптоматика зачастую не осознается пациентом и считается естественной реакцией на наличие тяжелого заболевания [1, 3, 5].

Для объективной диагностики депрессивного эпизода обычно применяют диагностические критерии МКБ-10 [17, 22]. Количественная оценка выраженности аффективных нарушений проводится с помощью шкал депрессии Бека, гериатрической шкалы депрессии, госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), шкалы депрессии Монтгомери–Айсберга (MADRS), шкалы тревоги Гамильтона (HARS) [3, 5, 9, 10].

В лечении аффективных нарушений в первую очередь учитывают участие в их патогенезе дофаминергической системы, а также наличие реактивных эмоциональных расстройств в ответ на наличие прогрессирующего заболевания [1, 3, 5, 18]. В связи с этим на первом этапе проведения терапии компенсируют двигательные расстройства с помощью дофаминергических средств. Традиционно для пациентов с начальными проявлениями БП выбор ведется среди препаратов первого ряда, к которым относятся агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы МАО-В и амантадины [3, 5, 18]. Однако в спектре дофаминергических средств выявление депрессивной симптоматики позволяет сделать выбор в пользу группы агонистов дофаминергических рецепторов. В частности, влияние на аффективные расстройства показано у перголида, прамипексола, ротиготина [5, 13, 14, 19].

В ряде преclinical и клинических исследований показано, что прамипексол снижает выраженность аффективных расстройств депрессивного круга как при депрессивных нарушениях при БП, так и при классических вариантах депрессивных нарушений в рамках аффективной патологии (большой и биполярной депрессии). В результате, согласно различным рекомендациям, прамипексол в настоящее время является препаратом первого ряда в лечении пациентов с начальными проявлениями БП, сопровождающимися аффективными расстройствами [2, 3, 5, 7, 14]. Среди механизмов действия прамипексола на депрессивные нарушения при БП наряду с уменьшением выраженности моторных нарушений, что снижает выраженность реактивных аффективных расстройств, необходимо отметить влияние препарата на D<sub>3</sub>-дофаминергические рецепторы мезолимбической системы, что, в свою очередь, влияет на функциональное состояние лимбической системы, проявляясь антидепрессивным действием [2, 7, 14]. В современной фармакотерапии уделяется большое внимание пролонгированным формам лекарственных средств

[2, 5]. Это, с одной стороны, стабилизирует концентрацию лекарственного средства в различных тканях организма, в том числе в головном мозге. С другой стороны, однократный прием препарата повышает комплаентность пациентов в отношении проводимой терапии, что особенно актуально для пациентов с аффективными нарушениями [2, 5]. В настоящее время активно применяется прамипексол с пролонгированным действием (Мирапекс ПД) в дозировках 0,375; 1,5 и 3 мг, который биоэквивалентен обычной лекарственной форме прамипексола [2]. Препарат назначают 1 раз в сутки, постепенно титруя дозу (повышая дозу 1 раз в неделю), или переводят на него пациента одновременно в эквивалентной дозе с обычной лекарственной формы, требующей 3-кратного приема. Лекарственное средство рекомендуют применять в утренние часы, при этом таблетка проглатывается целиком.

При недостаточной эффективности монотерапии дофаминергическими средствами добавляют лекарственные средства из группы антидепрессантов. При выборе антидепрессанта учитывают соотношение эффективности и безопасности, возраст пациентов, наличие сопутствующей патологии, а также возможное влияние на другие клинические проявления БП и лекарственное взаимодействие с основными противопаркинсоническими средствами [4, 11, 16].

Терапия антидепрессантами требует соблюдения ряда традиционных рекомендаций. В частности, большое значение имеет адекватный уровень дозы антидепрессанта [4, 11, 16]. С одной стороны, неэффективная дозировка ведет к псевдорезистентности к терапии и в дальнейшем к увеличению числа применяемых средств, с другой стороны, необходимо учитывать, что лицам пожилого возраста часто требуются меньшие дозы для достижения клинического эффекта и у них выше риск развития побочных явлений [5, 11, 16, 21]. Также необходимо учитывать, что антидепрессивный эффект у ряда антидепрессантов наступает не сразу, а через 7–14 сут и в дальнейшем требует длительной купирующей и поддерживающей терапии (6–12 мес). Оценку эффективности желательно проводить с применением клинических шкал, что облегчает оценку динамики и при неэффективности позволяет поменять лекарственное средство. При недостаточной эффективности оптимальной, но не всегда доступной является оценка концентрации лекарственного средства в крови, что позволяет выявить нарушение всасывания или недостаточную комплаентность пациента [4, 16, 21].

В настоящее время существует большое число открытых исследований, посвященных лечению депрессивных расстройств при БП с применением антидепрессантов, однако двойные слепые плацебоконтролируемые исследования немногочисленны [16, 21]. В частности, существует множество исследований, в которых показана эффективность трициклических антидепрессантов (имипрамин, нортриптилин, дезипрамин) при лечении аффективных рас-

стройств депрессивного круга при БП [9, 16, 21]. Основным ограничением их применения является спектр нежелательных побочных явлений и противопоказаний, таких как риск развития делирия, нарушения ритма сердца, глаукома, аденома предстательной железы, что часто наблюдается у пожилых людей. Также необходимо помнить о риске серотонинового синдрома и избегать сочетания трициклических антидепрессантов с ингибиторами MAO-B (селегилин, разагилин).

Чаще всего применяют препараты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), которые обладают наиболее благоприятным профилем безопасности. В метаанализе показана клиническая эффективность в отношении депрессивных расстройств при БП у циталопрама, эсциталопрама, пароксетина, сертралина и флуоксетина [7, 9, 16, 21]. Обобщенный анализ данных ретроспективных и открытых исследований не показал статистически значимого влияния группы СИОЗС на выраженность моторных нарушений при БП. При этом, применяя СИОЗС, необходимо учитывать негативное лекарственное взаимодействие с ингибиторами MAO в связи с риском развития серотонинового синдрома.

Тревожные расстройства при начальных проявлениях БП обычно не требуют специфической фармакотерапии, так как, с одной стороны, часто носят реактивный характер, а также уменьшаются на фоне проводимой дофаминергической терапии, с другой стороны, многие антидепрессанты обладают анксиолитическими свойствами [7, 16, 21]. В редких случаях прибегают к назначению анксиолитиков и стремятся максимально ограничить длительность терапии с учетом риска негативного влияния на когнитивную сферу, а также возможного развития лекарственной зависимости [1, 9].

Таким образом, примерный алгоритм терапевтической тактики при лечении аффективных нарушений на ранних стадиях БП может выглядеть следующим образом. В выборе первоначальной дофаминергической фармакотерапии отдается предпочтение агонистам дофаминовых рецепторов, эффективным в отношении аффективных расстройств, при этом с целью повышения комплаентности пациента лучше применять пролонгированные формы. Такой терапевтический подход позволяет избежать комбинированной терапии, тем самым снизить риск развития побочных явлений и увеличить комплаентность. При недостаточной

эффективности монотерапии агонистом дофаминовых рецепторов в оптимальной дозировке препаратами второго ряда в комбинированной терапии служат препараты группы СИОЗС. В дальнейшем в случае неполной коррекции симптоматики возможна замена или комбинация (реже) препарата из группы СИОЗС и трициклического антидепрессанта (с осторожностью) [5, 6, 9, 15, 18]. Применения анксиолитиков, особенно бензодиазепинового ряда, по возможности необходимо избегать, и их применение должно быть максимально ограничено во времени, особенно у пациентов с начальными когнитивными расстройствами.

### Список литературы

1. Богданов Р.Р. и др. // Доктор.Ру. 2013. № 5(83). С. 24.
2. Иллариошкин С.Н. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012. № 2. С. 1.
3. Нодель М.Р. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010. № 4. С. 11.
4. Терапия антидепрессантами и другие методы лечения депрессивных расстройств: Доклад Рабочей группы CINP на основе обзора доказательных данных / Пер. под ред. В.Н. Краснова. М., 2008.
5. Федорова Н.В., Никитина А.В. // Нервные болезни. 2012. № 3. С. 22.
6. Aarsland D. et al. // Nat. Rev. Neurol. 2012. V. 8. P. 35.
7. Barone P. et al.; Depression/Parkinson Italian Study Group // J. Neurol. 2006. V. 253. P. 601.
8. Ballanger B. et al. // Mov. Disord. 2012. V. 27. P. 84.
9. Chaudhuri K. et al. Non-motor Symptoms of Parkinson's Disease. Oxford, 2009.
10. Chen J.J., Marsh L. // Pharmacotherapy. 2013. V. 33. P. 972.
11. Chen P. et al. // J. Geriatr. Psychiatry Neurol. 2007. V. 20. P. 161.
12. Gray H. M., Tickle-Degnen L. // Neuropsychology. 2010. V. 24. P. 176.
13. Leentjens A.F. // Drugs. 2011. V. 71. P. 273.
14. Lemke M.R. et al. // J. Neuropsychiatr. Clin. Neurosciences. 2005. V. 17. P. 214.
15. Martinez-Martin P., Damian J. // Nat. Rev. Neurol. 2010. V. 6. P. 243.
16. Menza M. et al. // Neurology. 2009. V. 72. P. 886.
17. Oguru M. et al. // J. Geriatr. Psychiatry Neurol. 2010. V. 23. P. 35.
18. Pachana N.A. et al. // Mov. Disord. 2013. V. 28. P. 1930.
19. Picillo M. et al. // Parkinsonism Relat. Disord. 2009. V. 15. Suppl. 4. P. 81.
20. Quelhas R., Costa M. // Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 2009. V. 21. P. 413.
21. Richard I.H. et al.; SAD-PD Study Group // Neurology. 2012. V. 78. P. 1229.
22. World Health Organization. International Classification of Disease, 5th Revision, Chapter V (F): Mental and Behavioral Disorders. Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Bern etc., 1992.
23. Yamamoto M. // J. Neurol. 2001. V. 248. Suppl. 3. P. 5.
24. Yamanishi T. et al. // Intern. Med. 2013. V. 52. P. 539.
25. Yang S. et al. // J. Geriatr. Psychiatry Neurol. 2012. V. 25. P. 113. ●