

УДК 616.858-085.21

Таряник К.А., Литвиненко Н.В.

КОРЕКЦІЯ НЕМОТОРНИХ ФЛУКТУАЦІЙ У ХВОРИХ ІЗ ХВОРОБОЮ ПАРКІНСОНА НА ФОНІ ЛІКУВАННЯ ПРЕПАРАТАМИ ЛЕВОДОПИ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

При тривалому використанні препаратів леводопи виникають ускладнення у вигляді моторних та немоторних флуктуацій. Досить часто немоторні прояви являються першими передвісниками початку хвороби та домінують у клінічній картині захворювання. Метою нашої роботи було вивчити вплив агоністів дофамінових рецепторів та амантадинів на перебіг немоторних флуктуацій у хворих із хворобою Паркінсона (ХП) на фоні леводопатерапії. Обстежено 30 хворих із акінетико-ригідною формою хвороби Паркінсона, які знаходились на обстеженні та лікуванні у неврологічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського та центрі паркінсонізму на базі кафедри нервових хвороб із нейрохірургією та медичною генетикою ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». Хворих розподілили на групи: 1-а група (10 чоловік) – тривалість захворювання $6,5 \pm 1,2$ роки - отримували лікування сульфатом амантадину 500 мг внутрішньовенно краплинно на протязі 5 днів, а потім – перорально по 100 мг 2 рази на добу після їжі; 2-а група (10 чоловік), тривалість захворювання $5,2 \pm 1,4$ роки – праміпексол пролонгованої дії в дозі 1,5 мг на добу, 3-я група (10 чоловік), тривалість захворювання $4,9 \pm 1,4$ роки – отримувала сульфат амантадину перорально у дозі 200 мг на добу. На фоні проведеного лікування відмічено покращення когнитивних функцій, зменшення вираженості вегетативних флуктуацій та сенсорних порушень у пацієнтів всіх трьох груп, але здебільшого у пацієнтів першої групи. У всіх пацієнтів відмічено поліпшення показників якості життя за шкалою PDQ-39. Наявність немоторних флуктуацій корелює з важкістю та тривалістю перебігу захворювання. З метою корекції немоторних флуктуацій, а також профілактики побічних ефектів леводопатерапії, необхідно додавати до лікування агоністи дофамінових рецепторів та амантадину сульфат.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, амантадини, агоністи дофамінових рецепторів, немоторні флуктуації.

Застосування препаратів леводопи у хворих із хворобою Паркінсона є золотим стандартом терапії даного захворювання. Однак при тривалому використанні даної групи препаратів виникають ускладнення у вигляді моторних та немоторних флуктуацій [1,2].

Моторні флуктуації – звичайне явище, яке розвивається у пацієнтів при тривалому використанні леводопи, хоча інколи вони можуть виникати вже на перших тижнях застосування препаратів. Механізм появи ускладнень леводопотерапії пов'язаний із прогресуючою загибеллю клітин чорної субстанції [3-8] та з активною стимуляцією дофамінових рецепторів. В результаті коливання рівня леводопи в плазмі на дофамінові рецептори спочатку впливають високі, а потім – низькі концентрації дофаміну. На початку лікування у хворих виникають («періоди виснаження дози»), що характеризуються наростанням симптомів захворювання до прийому наступної дози. Поступово відмічаються періоди гарного самопочуття («періоди включення») та періоди наростання симптомів паркінсонізму («періоди виключення») [10-12].

Хвороба Паркінсона, крім моторних порушень, характеризується широким спектром немоторних проявів, які відмічаються у кожного із хворих незалежно від віку та стадії захворювання. Досить часто немоторні прояви являються першими передвісниками початку хвороби та домінують у клінічній картині захворювання. Відомості про немоторні прояви, які виникають в період «виключення» з'явилися в літературі з моменту застосування препаратів леводопи [Gunal D.I., Nurichalich K, Tuncer N. et al]. В ос-

нові розвитку немоторних розладів при хворобі Паркінсона основним є дисфункція недофамінергічних нейронів та їх зв'язків [1,4-7,13,14].

Мета роботи

Вивчити вплив агоністів дофамінових рецепторів та амантадинів на перебіг немоторних флуктуацій у хворих із хворобою Паркінсона (ХП) на фоні леводопатерапії.

Матеріали та методи дослідження

Нами було обстежено 30 хворих (17 жінок та 13 чоловіків) із акінетико-ригідною формою хвороби Паркінсона, які знаходились на обстеженні та лікуванні у неврологічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського та спостерігалися у центрі паркінсонізму на базі кафедри нервових хвороб із нейрохірургією та медичною генетикою ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». Діагноз встановлювали згідно загальноприйнятої Міжнародної класифікації хвороб X перегляду. Верифікацію діагнозу хвороби Паркінсона здійснювали згідно з міжнародними клініко-діагностичними критеріями Банку головного мозку Товариства хвороби Паркінсона Великобританії. Ступінь тяжкості захворювання визначали за допомогою Уніфікованої рейтингової шкали оцінки хвороби Паркінсона (UPDRS – I, II, IIIA та B частини).

Середній вік хворих склав $58,4 \pm 6,01$ роки. Середня тривалість захворювання - $6,8 \pm 1,5$ роки. Стадію захворювання оцінювали за шкалою Хена та Яра. Для оцінки когнитивних порушень була використана коротка шкала оцінки психіч-

ного стану (Mini Mental State Examination - MMSE), шкала Бека. Оцінка вегетативного стану хворого проводилася за опитувальником для оцінки вегетативних функцій. Якість життя пацієнтів визначали за шкалою PDQ-39.

Всі хворі отримували постійну терапію леводоповмісними препаратами 4 рази на добу (добова доза леводопи 250-375мг). Ступінь важкості ХП за шкалою Хена та Яра склав – $3,5 \pm 0,5$.

Хворих розподілили на групи: 1-а група (10 чоловік) – тривалість захворювання $6,5 \pm 1,2$ роки - отримували лікування сульфатом амантадину 500 мл (200мг) внутрішньовенно краплинно на протязі 5 днів, а потім – перорально по 100мг 2 рази на добу після їжі; 2-а група (10 чоловік), тривалість захворювання $5,2 \pm 1,4$ роки – праміпексол пролонгованої дії в дозі 1,5 мг на добу, 3-я група (10 чоловік), тривалість захворювання $4,9 \pm 1,4$ роки – отримувала сульфат амантадину перорально у дозі 200 мг на добу у два прийоми.

Препарати, які застосовувались для лікування захворювання стимулюють дофамінергічну передачу в базальних гангліях, а також в інших відділах центральної нервової системи за рахунок виділення дофаміну та пригнічення його зворотнього захвату та сприяють стимуляції рецепторів к дофаміну.

У всіх хворих на базовому візиті та в кінці курсу лікування – через 5 днів та через місяць від початку лікування - проводилось загальноклінічне, неврологічне та нейропсихологічне обстеження.

Результати дослідження та їх обговорення

Всі немоторні порушення були розподілені на три групи: вегетативні, сенсорні та психічні. Особливості вегетативних та сенсорних порушень оцінювали за шкалою UPDRS. Вегетативні флуктуації наведені в таблиці 1.

Таблиця 1
Основні вегетативні розлади у групах пацієнтів із хворобою Паркінсона на початку лікування (%)

Показник	I група (n=10)	II група (n=10)	III група (n=10)
Гіпергідроз	50	45	45
Слюнотеча	40	50	40
Відчуття жару та холоду	30	40	35
Порушення сечовипускання	20	30	20
Закрепи	50	55	55
Сексуальна дисфункція	40	35	40
Ортостатична гіпотензія	15	10	10

Найбільша частота вегетативних розладів спостерігалась у жінок всіх трьох груп та представлена переважанням гіпергідрозу, слинотечею, закрепам.

Психічні порушення (депресивні розлади) оцінювали за шкалою Бека. У пацієнтів переважали тривога, роздратованість, дисфорія, ейфорія у пацієнтів всіх трьох груп, незалежно від статі.

Сенсорні флуктуації наведені в таблиці нижче (таблиця 2).

Таблиця 2
Основні сенсорні флуктуації у групах пацієнтів із хворобою Паркінсона на початку лікування (%)

Показник	I група (n=10)	II група (n=10)	III група (n=10)
Парестезії	10	20	30
Болі у кінцівках	20	20	30

Під впливом проведеного лікування у пацієнтів відмічено зменшення частоти проявів немоторних порушень, що підтверджується достовір-

ним зниженням балів за шкалою UPDRS (I, II, III частини).

Таблиця 3
Оцінка немоторних проявів у хворих із хворобою Паркінсона на 5-тий день лікування

Показник	I група (n=10)		II група (n=10)		III група (n=10)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
UPDRS I, II, III частини	25,3 $\pm$ 2,1	18,2 $\pm$ 2,4*	24,6 $\pm$ 2,3	22,1 $\pm$ 1,8	26,4 $\pm$ 2,3	24,2 $\pm$ 1,6

Примітка: * - $p < 0,05$ – в порівнянні до та після лікування.

Більш швидкий ефект з боку немоторних проявів відмічався після використання внутрішньовенних форм амантадину сульфату (500 мл внутрішньовенно краплинно впродовж 5 днів). У

пацієнтів першої групи такий ефект відмічався і після припинення лікування внутрішньовенними формами препарату, на фоні перорального застосування (таблиця 4).

Таблиця 4
Динаміка ступеню вираженості немоторних проявів та показників якості життя у хворих із хворобою Паркінсона через 1 місяць після лікування

Показник	I група (n=10)		II група (n=10)		III група (n=10)	
	Кількість балів до лікування $M \pm m$	Кількість балів після лікування $M \pm m$	Кількість балів до лікування $M \pm m$	Кількість балів після лікування $M \pm m$	Кількість балів до лікування $M \pm m$	Кількість балів після лікування $M \pm m$
UPDRS I, II, III частини	25,3 $\pm$ 2,1	16,1 $\pm$ 1,8*	24,6 $\pm$ 2,3	19,0 $\pm$ 1,1*	26,4 $\pm$ 2,3	22,1 $\pm$ 1,2*
PDQ 39	86,6 $\pm$ 4,6	69,5 $\pm$ 3*	82,3 $\pm$ 3,7	74,5 $\pm$ 2,1*	78,4 $\pm$ 3,5	71,5 $\pm$ 2,3*

Примітка: * - $p < 0,05$ – в порівнянні до та після лікування.

На фоні проведеного лікування відмічено покращення когнитивних та сенсорних порушень у пацієнтів, наросла мотивація, зменшились депресивні розлади, депресія, покращились показники якості життя за шкалою PDQ-39.

Висновки

Таким чином, можна зробити висновок про те, що наявність немоторних флуктуацій корелює з важкістю та тривалістю перебігу захворювання. Так у пацієнтів першої групи з тривалістю захворювання більше 6 років відмічено більш виражені порушення з боку вегетативної, психічної, сенсорної сфер, але ці симптоми добре піддавались корекції амантадином сульфату. Більш виражений ефект спостерігався у групі пацієнтів, які першочергово лікувались внутрішньовенними формами амантадину сульфату.

Часткове поліпшення стану виявили вже на 5 день та втрималося і через місяць від початку лікування. На фоні проведеного лікування відмічено покращення когнитивних функцій, зменшення вираженості вегетативних флуктуацій та сенсорних порушень у пацієнтів всіх трьох груп, але здебільшого у пацієнтів першої групи. У всіх пацієнтів відмічено поліпшення показників якості життя за шкалою PDQ-39.

З метою корекції немоторних флуктуацій, а також профілактики побічних ефектів леводопатерапії необхідно додавати до лікування агоністи дофамінових рецепторів та амантадину сульфат.

Література

1. Алимova Е.А. Клинико-физиологический анализ вегетативных нарушений при паркинсонизме : автореф. дис. на здобуття на-

- ук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.15 " Нервові хвороби" / Е.А. Алимova. – М., 1990. – 21 с.
2. Коршунов А.М. Исследование вегетативных расстройств при синдроме паркинсонизма с помощью симпатического кожного ответа : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.15 "Нервові хвороби" / А.М. Коршунов. – М., 1996. – 19 с.
3. Левин О.С. Немоторные флуктуации при болезни Паркинсона / О.С. Левин, И.Г. Смоленцева, А.К. Иванов // Неврол. журн. – 2009. – №5/1. – С. 33.
4. Левин О.С. Психические расстройства при болезни Паркинсона и их коррекция. В кн.: Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению / Левин О.С. – М. : Медпресс-информ, 2002. – С. 125-151.
5. Хитяритвили Э.В. Нарушения мочеиспускания у больных болезнью Паркинсона и методы их коррекции : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.15 "Нервові хвороби" / Э.В. Хитяритвили. – М., 2005. – 22 с.
6. Braak H. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages) / H.Braak, D. Tredici, H. Bratzke [et al.] // J. Neurol. – 2002. – V. 249. – P. 1-5.
7. Byrne K.G. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: a report of clinical experience at a single centre / K.G. Byrne // J. Clin. Gastroenterol. – 1994. – V.19. – P. 11-16.
8. Chaudhuri R.L. Non-motor symptoms of Parkinson's disease / R. Chaudhuri, D.Healy [et al.] // Lancet Neurol. – 2006. – №5. – P. 235-245.
9. Gunal D.I. The clinical profile of non-motor fluctuations in Parkinson's disease patients / D. Gunal, K.Nurichalichi, N. Tuncer [et al.] // Can. J. Neurol. Sci. – 2002. – V. 29. – P.61-64.
10. Goldstein D.S. Orthostatic hypotension from sympathetic denervation in Parkinson's disease / D.S Goldstei, C. Holmes, R. Dendi [et al.] // Neurology. – 2002. – V. 58. – P.1247-1255.
11. Hillen M.E. Nonmotor fluctuations in patients with Parkinson's disease /M. Hillen, J. Sage // Neurology. – 1996. – V. 47. – P. 1180-1183.
12. Witjas T. Non-motor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling / T.Witjas, E. Kaphan, J.Azulay [et al.] // Neurology. – 2002. – V. 59. – P. 408-413.
13. Witjas T. Effects of chronic subthalamic stimulation on nonmotor fluctuations in Parkinson's disease / T.Witjas, E. Kaphan, R.Ogis [et al.] // Mov. Disord. – 2007. – V. 22. – P. 1729-1734.
14. Wakabayashi K. Neuropathology of autonomic nervous system in Parkinson's disease / K. Wakabayashi, H. Takahashi // Eur. Neurol. – 1996. – V. 38. – P. 2-7.

Реферат

КОРРЕКЦИЯ НЕМОТОРНЫХ ФЛУКТУАЦИЙ У БОЛЬНЫХ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТАМИ ЛЕВОДОПЫ

Таряник Е.А., Литвиненко Н.В.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, амантадины, агонисты дофаминных рецепторов, немоторные флуктуации.

При длительном использовании препаратов леводопы возникают осложнения в виде моторных и немоторных флуктуаций. Целью нашей работы было изучить влияние агонистов дофаминных рецепторов и амантадин на ход немоторных флуктуаций у больных с болезнью Паркинсона (БП) на фоне леводопатерапии. Обследовано 30 больных с акинетико - ригидной форме болезни Паркинсона, которые находились на обследовании и лечении в неврологическом отделении Полтавской областной клинической больницы им . М.В. Склифосовского и центре паркинсонизма на базе кафедры нервных болезней с нейрохирургии и медицинской генетики ВДНЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия». Больных разделили на группы: первая группа (10 человек) - длительность заболевания $6,5 \pm 1,2$ года - получали лечение сульфатом амантадина 500 мг внутривенно капельно в течение 5 дней, а затем - внутрь по 100 мг 2 раза в сутки после еды ; вторая группа (10 человек), длительность заболевания $5,2 \pm 1,4$ года - прамипексол пролонгированного действия в дозе 1,5 мг в сутки, третья группа (10 человек), длительность заболевания $4,9 \pm 1,4$ года - получала сульфат амантадина перорально в дозе 200 мг в сутки. На фоне проводимого лечения отмечено улучшение когнитивных функций, уменьшение выраженности вегетативных флуктуаций и сенсорных нарушений у пациентов всех трех групп, но в основном у пациентов первой группы. У всех пациентов отмечено улучшение показателей качества жизни по шкале PDQ -39. Можно сделать вывод о том, что наличие немоторных флуктуаций коррелирует с тяжестью и длительностью течения заболевания. С целью коррекции немоторных флуктуаций, а также профилактики побочных эффектов леводопатерапии необходимо добавлять к лечению агонисты дофаминных рецепторов и амантадина сульфат.

Summary

CORRECTION OF NON-MOTOR FLUCTUATIONS IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE DURING LEVODOPA THERAPY

Taryanyk KA, Lytvynenko N.V.

Keywords: Parkinson's disease, amantadine, dopamine receptor agonists, non-motor fluctuations.

Prolonged levodopa therapy may result in some side effects presented by motor and non-motor fluctuations. Parkinson's disease, in addition to motor disorders, is characterized by a wide range of non-motor manifestations that appear in each patient regardless of the age and the stage of the disease. Frequent non-motor signs are the first harbingers of early disease and dominate the clinical picture.

The aim of our study was to examine the effect of dopamine receptor agonists and amantadine in the course of non-motor fluctuations in patients with Parkinson's disease (PD) during the levodopa therapy.

The study involved 30 patients with akinetic-rigidity form of Parkinson's disease who were on the examination and treatment of the neurological department of the Poltava Regional Clinical Hospital M.V Sklifosofskiy and Parkinson Center at the Department of neurology with neurosurgery and medical genetics "Ukrainian Medical Stomatological Academy".

The average age of patients was $58,4 \pm 6,01$ years. The average disease duration - $6,8 \pm 1,5$ years. Stage of disease was assessed on a scale Henn and Yahr. To assess cognitive disorders was used brief rating scale mental status (Mini Mental State Examination - MMSE), Beck Scale. Assessment of vegetative state patients was conducted by questionnaire to assess autonomic functions. Quality of life of patients was determined by the PDQ-39 scale.

All patients received long-term levodopa therapy 4 times a day (daily dose of levodopa 250-375 mg). The degree of severity of CP on a scale Henn and Yahr was $3,5 \pm 0,5$.

Patients were divided into groups: the first group (10 people) - disease duration $6,5 \pm 1,2$ years - treated with amantadine sulphate 500 mg intravenously for 5 days, and then - 100 mg orally 2 times a day after meals, the second group (10 persons), disease duration $5,2 \pm 1,4$ years - pramipexole extended release dose of 1.5 mg per day, the third group (10 persons), disease duration $4,9 \pm 1,4$ years - received amantadine sulfate orally at a dose of 200 mg per day.

During the therapy we marked improvement in cognitive function, the reduction in the severity of autonomic fluctuations and sensory disorders in patients of all three groups, but mostly in patients of the first group. All patients noted the improvement in quality of life by scale PDQ-39.

Thus, we can conclude that the presence of non-motor fluctuations is correlated with the severity and duration of Parkinson's disease. The first group of patients with the disease lasting for 6 years demonstrates marked disturbances of autonomic, mental, sensory areas, but these symptoms are well subjected to correction by amantadine sulphate. More pronounced effect is observed in the group of patients primarily treated with intravenous forms of amantadine sulphate.

Partial improvement has been registered on the 5th day and continues a month since the start of the therapy. During the treatment we noticed marked improvement of cognitive function, the reduction in the severity of autonomic fluctuations and sensory disorders in the patients of all three groups, but mostly in patients of the first group. All patients noted the improvement in quality of life scale PDQ-39. To correct non-motor fluctuations and to prevent side effects produced by levodopa therapy it is advisable to introduce dopamine receptor agonists and amantadine sulphate into the therapy.