

Диагностика и терапия дрожательной формы болезни Паркинсона

В.Л. Голубев

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова (Москва)

По данным нескольких эпидемиологических исследований, болезнь Паркинсона остаётся нераспознанной примерно в 10–20% случаев. Пациенты с нераспознанной болезнью Паркинсона обычно фигурируют в медицинских документах под другими диагнозами, и лишь патоморфологическое исследование обнаруживает эту ошибку. С другой стороны, примерно в 25% случаев имеет место обратная тенденция – ложноположительная диагностика болезни Паркинсона. Иными словами, в каждом четвёртом случае диагноз болезни Паркинсона ставится там, где её на самом деле нет. Эти диагностические ошибки в виде гиподиагностики и гипердиагностики болезни Паркинсона в значительной мере (но не исключительно) связаны с трудностями диагностики дрожательной формы болезни Паркинсона.

Если критически посмотреть на современные критерии диагностики болезни Паркинсона, то никаких существенных изъянов в них обнаружить не удаётся. Действительно, предложенная «трёхшаговая» диагностика болезни Паркинсона в принципе применима к любому другому неврологическому заболеванию; она всегда начинается с синдромального диагноза и строится на основе исключения других похожих заболеваний (негативные критерии диагностики) и поиска подтверждающих симптомов (позитивные критерии диагностики).

Таким образом, встречающиеся ошибки в диагностике дрожательной формы болезни Паркинсона нельзя

объяснить несостоятельностью упомянутых выше критериев. Эти ошибки, с нашей точки зрения, рождаются на другом этапе диагностической работы, а именно на этапе синдромального диагноза паркинсонизма. Как показывает практика, самым трудным и ответственным вопросом диагностики дрожательной формы болезни Паркинсона является первый шаг, то есть синдромальный диагноз паркинсонизма.

Хотя сегодня разработаны не только критерии диагностики болезни Паркинсона, но и критерии диагностики синдрома паркинсонизма, последние, в отличие от первых, по объективным причинам не столь эффективны и не гарантируют адекватное распознавание паркинсонизма. Синдромальный диагноз, если он неправильный, перечёркивает все последующие диагностические усилия и поэтому предопределяет ошибочную диагностику, то есть нераспознанность болезни Паркинсона или, напротив, её гипердиагностику.

Паркинсонизм, включающий тетраду известных симптомов (гипокинезия, дрожание, ригидность и постуральные нарушения) легко распознаётся при наличии всех четырёх составляющих его клинических проявлений, что типично для развёрнутой стадии болезни Паркинсона. На ранней стадии этого заболевания всех четырёх паркинсонических симптомов может и не быть, и тогда вероятность распознавания паркинсонизма существенно уменьшается. Считается, что достаточно, как минимум, двух симптомов, чтобы правильно по-

ставить синдромальный диагноз. Вопрос в том, какие два симптома из упомянутых четырёх обеспечивают правильное распознавание паркинсонизма?

Согласно принятым критериям, единственным обязательным симптомом должна быть гипокинезия, без которой паркинсонизма не существует. Помимо гипокинезии для диагностики синдрома паркинсонизма достаточно присутствие в клинической картине, как минимум, ещё одного паркинсонического симптома, а именно любого из остальных трёх: мышечной ригидности, дрожания покоя или постуральных расстройств.

Но эти три характерных компонента паркинсонического синдрома имеют разный «вес» в его клиническом оформлении. Так, мышечная ригидность как правило сопутствует гипокинезии (акинетико-ригидный синдром); тремор часто встречается при болезни Паркинсона, но тем не менее может отсутствовать примерно в 20% процентов случаев этого заболевания. Что касается постуральных нарушений, то они наименее специфичны для болезни Паркинсона и встречаются при многих других заболеваниях.

При дрожательной форме болезни Паркинсона тремор является первым симптомом, который замечается пациентом и врачом, а гипокинезия может быть выраженной настолько незначительно, что остаётся невидимой не только для пациента, но и для врача, нацеленного на её выявление. В таких случаях клинический диагноз синдрома паркинсонизма формально становится невозможным, но подозрение на паркинсонизм всегда должно иметь место, особенно когда дрожание имеет некоторые характерные нижеперечисленные черты.

Анализ этих черт или особенностей дрожания приобретает, таким образом, принципиальное значение для адекватной диагностики этиологии тремора.

Клиническая оценка особенностей дрожания начинается с определения его типа, который может быть в виде одного из трёх известных вариантов (тремор покоя, постуральный тремор, интенционный тремор). Для болезни Паркинсона типичен первый тип дрожания — тремор покоя. Не случайно именно тремор покоя, в отличие от других типов дрожания, называют паркинсоническим. Но в клинической практике иногда встречаются случаи дрожательной формы болезни Паркинсона, при которых дрожание не обнаруживает типичных паркинсонических черт, что не позволяет легко распознать его паркинсоническую природу.

К таким случаям можно отнести:

- 1) самые ранние стадии болезни Паркинсона, когда тремор имеет эпизодический характер и во время визита пациента к врачу дрожание может отсутствовать (так называемый «продромальный тремор»);
- 2) иногда встречающуюся дрожательную форму паркинсонизма, при которой тремор представлен изолированным постуральным дрожанием;
- 3) пациентов, у которых тремор проявляется в виде одинаково выраженного постурального дрожания и тремора покоя без заметного преобладания того или иного компонента;
- 4) случаи моносимптомного тремора покоя, когда отсутствуют другие проявления паркинсонизма (гипокинезия, ригидность и постуральные нарушения).

Диагностические затруднения усиливаются, если указанные особенности дрожания выявляются в пожилом возрасте.

Известно, что самыми распространёнными заболеваниями, при которых наблюдается тремор, считаются болезнь Паркинсона и эссенциальный тремор. Поэтому дифференциальный диагноз при непонятном треморе чаще всего проводится между этими двумя главными «поставщиками» дрожания. Такой дифференциальный диагноз может быть очень трудным и чреват диагностическими ошибками.

Методы дифференциальной диагностики эссенциального тремора и дрожательной формы болезни паркинсона включают: углублённую клиническую оценку, иногда фармакологические нагрузки, ЭМГ-исследование, акселерометрию, нейровизуализацию и, в частности, метод DaTSCAN.

Для выявления клинических отличий дрожания при болезни Паркинсона и эссенциальном треморе целесообразно учитывать: тип тремора, распределение дрожания, соотношение различных типов тремора, обращать внимание на некоторые важные особенности постурального и кинетического дрожания, оценивать «синдромальное окружение», особенности дебюта и темп течения заболевания, эффект алкоголя.

Для болезни Паркинсона типичным является тремор покоя, для эссенциального тремора — постуральное или постурально-кинетическое дрожание. При болезни Паркинсона по мере прогрессирования заболевания имеется тенденция к генерализации тремора с асим-

метричным «гемитипным» распределением, при эссенциальном треморе пространственные координаты билатерального тремора в типичных случаях выглядят по-другому: дрожание распределяется преимущественно в верхней части тела (руки—голова или голова руки). При болезни Паркинсона, если выявляются все типы дрожания одновременно, типично следующее их соотношение: тремор покоя > постуральное дрожание > интенционный тремор. При типичном эссенциальном треморе имеют место другие соотношения: постуральный тремор > интенционное дрожание > тремор покоя.

Постуральное дрожание при эссенциальном треморе проявляется сразу с момента начала постуральной нагрузки, при болезни Паркинсона оно может появиться после отчётливой начальной задержки (так называемый реэмерджентный тремор). Кинетический тремор при болезни Паркинсона во время пальценосовой пробы значительно уменьшается по амплитуде по сравнению с исходной позицией (руки вытянуты вперёд); тогда как при эссенциальном треморе дрожание значительно усиливается во время движения и снижается в исходной позиции. В обоих случаях форма волны имеет веретенообразный вид, но «утолщение» этого веретена является акционным дрожанием при эссенциальном треморе и постуральным тремором или тремором покоя при болезни Паркинсона.

Основные диагностические трудности возникают у пациентов старшего возраста с выраженным постуральным тремором и меньшим по амплитуде тремором покоя, что встречается как при эссенциальном треморе, так и при болезни Паркинсона. Однако, по нашим данным, определённое диагностическое значение здесь приобретает индекс отношения амплитуды постурального дрожания к кинетическому — он достоверно различается в этих группах (0,1 vs 1,5).

Синдромальное окружение в случае эссенциального тремора обычно довольно скудное, иногда оно проявляется равномерным снижением мышечного тонуса, нередко — синдромом писчего спазма; в случае болезни Паркинсона синдромальное окружение проявляется запорами, тенденцией к повышению мышечного тонуса (раньше всего в мышцах шеи), нарушением обоняния, затем ночной или избирательной гипокинезией. Эссенциальный тремор обычно развивается в более молодом возрасте, прогрессирует гораздо медленнее и характеризуется более сохранной адаптацией в профессиональной деятельности и бытовом самообслу-

живании по сравнению с болезнью Паркинсона. Алкоголь обладает более выраженным противотреморным действием при эссенциальном треморе, чем при болезни Паркинсона.

Фармакологические нагрузки имеют ограниченное диагностическое значение (леводопа, дофаминовые агонисты проноран или мирапекс, разагилин). Но в отдельных случаях эффект леводопы становится клинически заметным в случае паркинсонического тремора и отсутствует, если дрожание носит эссенциальный характер, и тогда эта фармакологическая нагрузка приобретает определённый диагностический вес. β -адреноблокаторы обнаруживают лечебный эффект в случае кинетического и постурального тремора при том и другом заболевании и менее эффективны при треморе покоя, поэтому для дифференциальной диагностики они не применяются. В целом β -адреноблокаторы более эффективны у больных с эссенциальным тремором, чем у пациентов с болезнью Паркинсона.

Поверхностная электромиография иногда помогает объективизировать паркинсоническую природу тремора, выявляя характерную низкую частоту этого типа дрожания.

Гораздо большее диагностическое значение имеет метод акселерометрии. Оценивают форму волны (при эссенциальном треморе она имеет вид правильной синусоиды, при болезни Паркинсона она менее правильная), количество пиков в спектре частот (при эссенциальном треморе их 1, иногда — 2; при болезни Паркинсона их 3—4), а также индекс соотношения амплитуд A1/A2 (при эссенциальном треморе он составляет 0,1 а при болезни Паркинсона — 0,7).

Среди нейровизуализационных методов самыми надёжными дифференциально-диагностическими возможностями обладает DaTSCAN (разновидность компьютерно-томографического радиоизотопного исследования). Это единственный метод, позволяющий оценивать дофаминергическую активность в стриатуме человека *in vivo*. Особенно демонстративным этот метод становится при динамическом использовании по мере прогрессирования заболевания. В случае болезни Паркинсона дофаминергическая активность снижена и со временем имеет тенденцию к ещё большему снижению, при эссенциальном треморе она остаётся нормальной на всех этапах болезни.

Ситуация осложняется тем, что изредка встречается случаи, когда два заболевания (болезнь Паркинсона и эссенциальный тремор) последовательно развиваются у

одного и того же пациента. В большинстве таких наблюдений диагностика обеих болезней не выглядит очень сложной, хотя возможны и исключения, чрезвычайно трудные для интерпретации.

По данным последнего Кокрановского метаобзора (2008), тремор при болезни Паркинсона может откликаться как на антипаркинсонические препараты, так и на β -адреноблокаторы. Важно выяснить, какой тип тремора у данного пациента с болезнью Паркинсона преобладает. Тремор покоя лучше откликается на антипаркинсонические препараты (леводопа, некоторые агонисты дофаминовых рецепторов, амантадины); при треморе действия (постуральное и кинетическое дрожание) β -адреноблокаторы эффективнее, чем антипаркинсонические средства. Чаще всего оправдана комбинация тех и других препаратов, которая определяется соотношением разных типов дрожания у каждого кон-

кретного больного. Используют и другие лекарственные средства, пригодные для лечения тремора.

Полезно также помнить, что среди антитрemorных средств «достоверным» эффектом обладают обзидан (пропранолол) и гексамидин (примидон). «Вероятно эффективными» считаются атенолол, альпразолам, габапентин, топирамат. В литературе можно также найти описания лечебного эффекта клоназепама, клозапина, нимодипина, флунаризина, ботулотоксина. Различные сочетания упомянутых средств, как правило, позволяют уменьшить тремор в большинстве случаев. В настоящее время редко используют холинолитики, изониазид, веропамил.

Всё шире применяется нейрохирургическое лечение тремора. Эффективным методом лечения как эссенциального тремора, так и паркинсонического дрожания считается стереотаксическое вмешательство и особенно глубинная электростимуляция мозга.

Лекарственные дискинезии при болезни Паркинсона: классификация, влияние на качество жизни и подходы к лечению

И.С. Грачев, Н.В. Федорова

*Российская медицинская академия последипломного образования,
Центр экстрапирамидных заболеваний Минздравсоцразвития России (Москва)*

Препараты леводопы являются золотым стандартом терапии болезни Паркинсона (БП). Однако при длительной леводопатерапии наступает изменение типичной клинической картины заболевания, ведущим проявлением чего являются лекарственные дискинезии, значительно ухудшающие качество жизни больных БП [Левин О.С., Федорова Н.В., 2006; Obeso J.A., et al. 1989; Fahn S., 1992; Madsen C.D., 1994].

Механизм развития дискинезий связан прежде всего с продолжающейся гибелью клеток черной субстанции [Ruottinen H.M., et al., 1999; Groetzsch H. et al., 2000] и с нефизиологичной, пульсирующей стимуляцией дофаминовых рецепторов. Потеря стриарных дофаминовых терминалей в результате прогрессирования болезни

снижает способность этих терминалей к сглаживанию колебаний уровня леводопы в плазме. В результате колебания уровня леводопы в плазме дофаминовые рецепторы подвергаются действию то высоких, то низких концентраций дофамина. В физиологичных условиях имеется тоническое (непрерывное) возбуждение дофаминовых рецепторов, а пульсирующий режим стимуляции вызывает изменения постсинаптических терминалей, приводящие к развитию моторных колебаний и дискинезий.

Отмечено влияние нейрохимических факторов на развитие дискинезий. Выявлено, что дискинезии, обусловленные назначением леводопы, связаны с уменьшением активности медиального сегмента бледного

шара и ретикулярной части черной субстанции [Bezart E. et al., 2001; Hashimoto T. et al., 2001]. Ключевой особенностью механизмов, лежащих в основе леводопаминергических дискинезий, является наличие ГАМК-ергического пути от стриатума к клеткам базальных ганглиев, которые под воздействием ГАМК выделяют пропреэнкефалин-В [Gnanalingham K.K. and Robertson R.G., 1993; Bezard A.E. et al., 2001]. Увеличение продукции пропреэнкефалина-В в стриатуме в результате активации указанного ГАМК-ергического пути может привести к гиперпродукции опиоидных пептидов, таких как динарфин, лейцинэнкефалин и α -неоэндорфин в базальных ганглиях. Предположительно, данные пептиды действуют как нейромодуляторы и могут стимулировать μ , σ и κ -подтипы опиоидных рецепторов, таким образом уменьшая активность ретикулярной части черной субстанции и медиального сегмента серого шара – GPM [Vitek J.L. et al., 1999; Bezard A.E. et al., 2001; Hashimoto T. et al., 2001].

Единой классификации лекарственных дискинезий в настоящий момент нет. J.A. Obeso (1989) была предложена следующая классификация дискинезий.

1. *Дискинезия (дистония) действия* – проявляется в виде хореоформного гиперкинеза при определенном двигательном акте.

2. *Дискинезия «включения»* – возникает на фоне эффекта однократной дозы и подразделяется на «дискинезию пика дозы», которая появляется при максимальном эффекте препарата леводопы, а также «дискинезию периода лечебного плато», которая прослеживается в течение всего периода «включения».

3. *Двухфазная дискинезия* появляется в начале периода «включения» и исчезает с тем, чтобы появиться в самом конце периода «включения». Такая форма дискинезии чаще проявляется медленными дистоническими дискинезиями, обычно в мышцах ног. У части больных двухфазная дискинезия проявляется дистонией позы.

4. *Дистония периода «выключения»* появляется в период окончания действия однократной дозы леводопы содержащих препаратов. В основном проявляется в утреннее время в виде утренней дистонии после ночного перерыва в приеме препаратов. Обычно проявляется в виде дистонии позы, мышц лица и шеи, но может быть генерализованной.

5. *Дискинезия-паркинсонизм* проявляется возникновением гиперкинеза в одной половине тела с антипар-

кинсоническим эффектом, в другой половине тела – симптомами паркинсонизма. В основе этого лежит различная чувствительность дофаминергических нейронов в соматотопически различных отделах стриатума.

6. *Дискинезия без двигательного улучшения* возникает после приема препаратов без какого-либо антипаркинсонического эффекта.

7. *«Пароксизмальная» непредсказуемая дискинезия* появляется в любое время независимо от времени приема препарата.

W.Olanow (1998) предложил следующую классификацию:

- *дискинезия пика дозы* – дискинезия, возникающая при максимальном эффекте леводопы, совпадающая с пиком концентрации леводопы в плазме;
- *двухфазная дискинезия* – дискинезия, возникающая в момент начала периодов «включения» и «выключения», но не возникающая в период пика концентрации дозы леводопы в плазме. Этот вид дискинезий носит хореоформный характер с локализацией в дистальных отделах конечностей. F.Lhermitte et al. (1978) отметили, что двухфазные дискинезии могут часто проявляться в виде дистоний;
- *дистония периода «выключения»* возникает в конце действия препарата, то есть связана с низкой концентрацией леводопы в плазме. Часто дистонии болезненны, в них вовлекаются в основном дистальные отделы ног.

На ранних стадиях заболевания дискинезии можно скорректировать уменьшением дозы леводопы. При длительной терапии БП коррекция дискинезий усложняется. В результате при попытке снизить дозу леводопы с целью уменьшения проявлений дискинезий отмечается значительное ухудшение двигательной активности: раннее проявление периода «выключения» или большая выраженность этого периода [Ruggero G., Fairello M.D., Liberman A., 2006]. Данное обстоятельство часто не дает возможности подбирать оптимальную дозу препаратов леводопы.

Существует ряд групп препаратов, способных уменьшать выраженность и длительность дискинезий. T.Van Laar (2003) предлагает следующие подходы к терапии лекарственных дискинезий на поздних стадиях БП:

- оптимизация терапии агонистами дофаминовых рецепторов с одновременным уменьшением дозы леводопы;

- использование препаратов леводопы длительного действия;
- использование в терапии ингибиторов КОМТ;
- увеличение частоты приема препаратов леводопы;
- использование в терапии больших доз амантадина.

Предлагаются также подходы к терапии в зависимости от вида дискинезий.

При наличии хореiformных дискинезий «пика дозы» используются следующие методы:

- замена быстродействующих форм леводопы на пролонгированную форму;
- отмена ингибиторов MAO;
- уменьшение однократной дозы леводопы и (или) увеличение дозы антагонистов дофаминовых рецепторов;
- назначение антидискинетических препаратов, таких как амантадин;
- нейрохирургическое лечение.

При наличии двухфазных дискинезий используются следующие методы коррекции:

- замена препарата леводопы длительного действия на препарат быстрого действия;
- увеличение дозы дофаминергических препаратов;
- добавление ингибитора КОМТ;
- уменьшение утренней дозы леводопы и (или) дневной дозы без изменения интервалов между приемами;
- нейрохирургический метод.

При наличии дистонии раннего утра используется следующий подход к терапии:

- ночной прием препарата леводопы;
- ночной прием агонистов дофаминовых рецепторов;
- добавление ингибиторов КОМТ;
- утренний прием препаратов леводопы.

К препаратам с антидискинетическим эффектом относится амантадин. Он обладает умеренной антидискинетической активностью, связанной с блокадой центральных NMDA-рецепторов глутамата на стриарных эфферентных нейронах [Kornhuber J., et al., 1995]. Выдвигаются разные гипотезы механизма действия амантадина. Проведенные исследования, касающиеся дегенерации нигростриарной системы [Verhagen Metman L. et al., 1997], показали, что гиперфункция NMDA-рецепторов на стриарных эфферентных нейронах вызывает хроническую нефизиологичную стимуляцию дофаминергических структур [Chase T.N. et al., 1996]. Амантадин, таким образом, предотвращает глутаматергическую ги-

перактивность и уменьшает проявления дискинезий.

Большой интерес в терапии некоторых видов дискинезий представляют ингибиторы КОМТ. Ингибиторы КОМТ снижают метаболизм леводопы за счет метилирования, что приводит к более продолжительному сохранению леводопы в желудочно-кишечном тракте и к увеличению продолжительности полураспада леводопы в плазме крови. Вследствие этого, ингибирование КОМТ увеличивает период времени, в течение которого леводопа может пройти через гематоэнцефалический барьер и поступать в мозг, где она непосредственно преобразуется в дофамин или депонируется. При этом период полувыведения леводопы из плазмы увеличивается от 30% до 60%, стабилизируется уровень леводопы в плазме. В результате увеличивается уровень леводопы в тканях головного мозга. Это дает возможность уменьшить однократную и суточную дозу леводопы и, следовательно, уменьшить проявления дискинезий.

Нами было проведено исследование, целью которого было изучение антидискинетического эффекта амантадин сульфата и ингибитора КОМТ энтакапона в составе комбинированного леводопапрепарата Сталево. В исследование было включено 40 больных БП с различными видами дискинезий. 20 пациентов (ж=15, м=5) получали амантадин сульфат в суточной дозе 300 мг в течение 3 месяцев (группа 1); 20 пациентов (ж=13, м=7) получали ингибитор КОМТ энтакапон в составе комбинированного препарата Сталево (леводопа/карбидопа/энтакапон) в средней суточной дозе леводопы 450 ± 100 мг в течение 3 месяцев (группа 2). Для оценки степени тяжести БП использовалась шкала Хен и Яра; степень тяжести дискинезий оценивалась по шкалам AIMS, UPDRS (IV часть); качество жизни больных БП оценивалось по шкале PDQ 39.

Средний возраст больных, включенных в исследование, составил 62,8±7,2 лет, степень тяжести по Хен и Яру – 3,5±0,5. В работе была выявлена положительная значимая корреляция между степенью тяжести дискинезий, продолжительностью БП и длительностью терапии леводопой ($r=0,54$; $p<0,001$). В первой группе пациентов (амантадина сульфат) до начала приема препарата дискинезия пика дозы выявлена у 70% пациентов, дискинезия окончания дозы – у 30%. У 16 пациентов, получавших амантадин сульфат, отмечалось статистически значимое уменьшение выраженности и продолжительности дискинезий (таблица 1) и улучшение показателей качества жизни по шкале PDQ 39 ($p<0,003$).

Таблица 1. Динамика степени выраженности лекарственных дискинезий и показателей качества жизни на фоне терапии амантадином сульфатом

Показатели	Количество баллов до лечения $M \pm m$	Количество баллов на фоне лечения $M \pm m$	% улучшения
Шкала UPDRS, IV часть (дискинезия пика дозы)	8,1±3,3	5,1±2,1*	27,4
Шкала UPDRS, IV часть (дискинезия окончания дозы)	7,8±4,8	5,2±2,3*	33,7
Шкала AIMS (дискинезия пика дозы)	17,5±1,4	16,3±2,6	17,5
Шкала AIMS (дискинезия окончания дозы)	16,3±4,1	19,3±4,9*	11,1
Шкала PDQ 39	88,1±3,6	69,2±3,5*	21,4

Примечание: * – $p < 0,005$.

Во второй группе пациентов (энтакапон в составе Сталево) выявлена дискинезия пика дозы у 55%, дискинезия окончания дозы – у 45%. У 17 пациентов отмечалось статистически значимое уменьшение выраженности и продолжительности дискинезий (таблица 2), а также улучшение показателей качества жизни ($p < 0,005$).

Таким образом, лекарственные дискинезии при БП значительно ухудшает качество жизни пациентов. Под-

ходы к коррекции леводопаиндуцированных дискинезий индивидуальны. В настоящее время существует ограниченное число препаратов, способных уменьшить проявления дискинезий и улучшать качество жизни больных с БП. Терапия лекарственных дискинезий амантадином сульфатом и ингибитором КОМТ энтакапоном в составе препарата Сталево значительно уменьшило выраженность и продолжительность дискинезий, а также улучшило качество жизни пациентов.

Таблица 2. Динамика степени выраженности лекарственных дискинезий и показателей качества жизни на фоне терапии ингибитором КОМТ энтакапоном в составе препарата Сталево

Показатели	Количество баллов до лечения $M \pm m$	Количество баллов на фоне лечения $M \pm m$	% улучшения
Шкала UPDRS, IV часть (дискинезия пика дозы)	5,1±2,1	3,9±2,6*	23,5
Шкала UPDRS, IV часть (дискинезия окончания дозы)	6,8±2,8	4,7±1,8*	30,8
Шкала AIMS (дискинезия пика дозы)	16,5±1,4	14,8±2,6*	11,5
Шкала AIMS (дискинезия окончания дозы)	18,2±3,1	16,7±4,9	8,2
Шкала PDQ 39	86,6±4,6	69,5±3*	19,7

Примечание: * – $p < 0,005$.

Литература

- 1 Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М., 2006.
- 2 Chase T.N., Engber T.M., Mouradian M.M. Contribution of dopaminergic and glutamatergic mechanisms to pathogenesis of motor response complications in Parkinson's disease. Adv. Neurol. 1996; 69: 497–501.
- 3 Bezard E., Brotchie J.M. Gross C.E. Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: opportunities for novel treatments. Nat. Rev. Neurosci. 2001; 2; 577–588.
- 4 Fahn S. Adverse effects of levodopa. In: C.W.Olanow, A.N.Liebermann (eds.) The scientific basis for the treatment of Parkinson's disease. Carnforth UK: Pritthenon Publishing Group, 1992: 89–112.
- 5 Gnanalingham K.K., Robertson R.G. Chronic continuous and intermittent 1-3,4-dihydroxyphenylalanine treatments differentially affect basal ganglia function in 6-hydroxydopamine lesioned

- rats — an autoradiographic study using Flunitrazepam. *Neuroscience* 1993; 57: 673–681.
- 6 Hashimoto T., Morita H., Hada T., Yamada Y. Neuronal activity in the globus pallidus in chorea caused by strial lacunar infarct. *Ann. Neurol.* 2001; 50: 528–531.
- 7 Mardsen C.D., Fahn S. Problems in Parkinson disease and other akinetik syndromes. In: C.D.Mardsen, S.Fahn (eds.) *Movement disorders 3*. Cambridge: Butterworth Heinmann, 1994: 117–123.
- 8 Obeso J.A., Luquin M.R., Martinez Lage J.M. Intravenous lisuride corrects oscilations of motor performance in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 1989; 19: 31.
- 9 Ruggiero G. Fairello M.D., Liberman A. Present and future approaches to Parkinson disease: from molecular insights to new therapeutic avenues. *Neurology* 2006; 7: 37.
- 10 Ruottinen H.M. Bergman J., Rinne J.O., Rinne U.K. Prolonged PET imaging shows further increase in FD accumulation after COMT inhibition. In: XIII International Congress on Parkinson's Disease. Vancouver, 1999.
- 11 Lhermitte F., Agid Y., Signoret J.L. Onset and end-of-dose levodopa-induced dyskinesias. Possible treatment by increasing the daily doses of levodopa. *Arch. Neurol.* 1978; 35: 261–263.
- 12 Kornhuber J., Quack G., Danysz W. et al. Therapeutic brain concentration of the NMDA receptor antagonist amantadine. *Neuropharmacology* 1995; 34: 713–721.
- 13 Van Laar T. Levodopa-induced response fluctuations in patients with Parkinson's disease: strategies for management. *CNS Drugs* 2003; 17: 475–489.
- 14 Verhagen Metman L., Blanchet P.J., van den Munckhof P. Huntington's disease: A randomized, controlled trial using the NMDA-antagonist amantadine. *Neurology* 2002; 59: 694–699.
- 15 Vitek J.L., Chockkan V., Zhang J.Y. et al. Neuronal activity in the basal ganglia in patients with generalized dystonia and hemiballismus. *Ann. Neurol.* 1999; 46: 22–35.

Недвигательные нарушения при болезни Паркинсона и их влияние на качество жизни

М.Р. Нодель, Н.Н. Яхно

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова (Москва)

Если на рубеже XIX–XX столетий считалось, что болезнь Паркинсона — это заболевание преимущественно двигательной сферы, то в наши дни концепция клинической картины болезни Паркинсона значительно расширилась. Сегодня является общепризнанным, что данное заболевание характеризуется широким спектром недвигательных нарушений. Недвигательные нарушения отмечаются практически у всех пациентов, независимо от возраста дебюта и стадии болезни. Нередко они доминируют в клинической картине заболевания, значимо влияют на качество и продолжительность жизни пациентов с болезнью Паркинсона.

Недвигательными проявлениями болезни Паркинсона, нарушающими качество жизни пациентов, являются:

- нервно-психические нарушения:
 - эмоциональные;
 - когнитивные;
 - психотические;
 - поведенческие;
- нарушения сна и бодрствования;
- вегетативные нарушения;
- сенсорные нарушения и боль;
- утомляемость.

В основе развития недвигательных нарушений при болезни Паркинсона лежит главным образом дисфункция недофаминергических нейронов и их связей. Патоморфология недвигательных нарушений при болезни Паркинсона представлена на рисунке 1.

Частота и степень тяжести недвигательных нарушений возрастают по мере увеличения длительности и усугубления тяжести болезни Паркинсона. Однако многие недвигательные нарушения появляются уже на доклинической стадии болезни Паркинсона, опережая манифестацию симптомов паркинсонизма. Последовательность возникновения недвигательных нарушений при болезни Паркинсона, в соответствии со стадийностью патологического процесса по Braak et al., представлена на рисунке 2. Совершенствование методов диагностики недвигательных нарушений на самых ранних этапах заболевания перспективно с точки зрения дальнейшего расширения возможностей нейропротективной терапии болезни Паркинсона.

На рисунке 3 показана общая структура клинических проявлений болезни Паркинсона, влияющих на качество жизни. Установлено, что при болезни Паркинсона наибольшее влияние на качество жизни пациентов, заболевание которых не осложнено деменцией, оказывают депрессия, нарушения сна, утомляемость, боль и вегетативные (тазовые) нарушения.

В настоящее время одним из наиболее актуальных разрабатываемых направлений изучения болезни Паркинсона является дальнейшее исследование влияния недвигательных нарушений и подходов к их терапии на качество жизни пациентов.

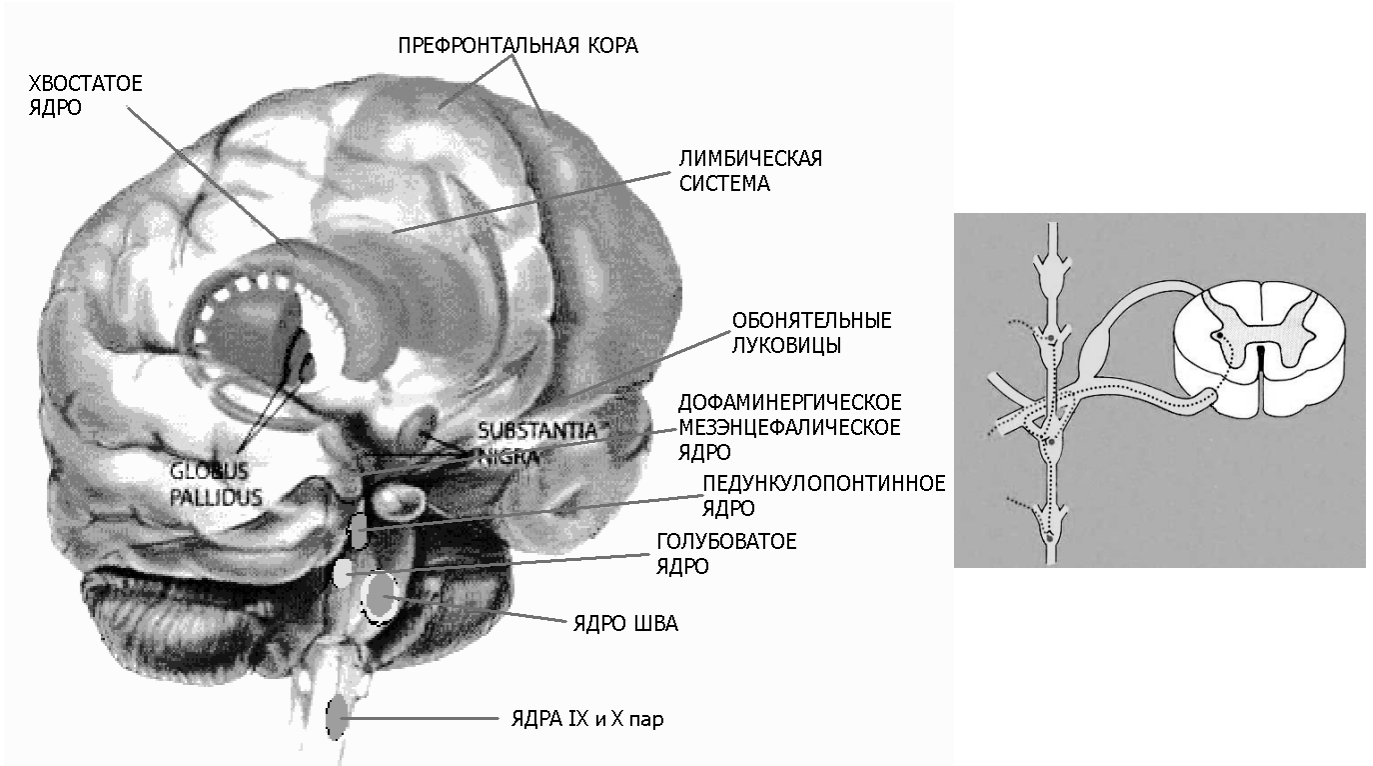


Рисунок 1. Патоморфология не двигательных нарушений при болезни Паркинсона

«Доклиническая» фаза

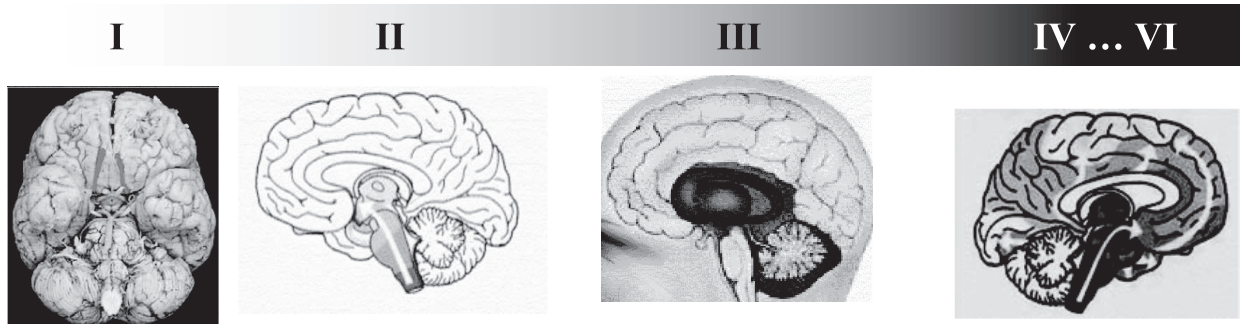
Клиническая фаза

Гипосмия

Нервно-психические расстройства
 Вегетативная дисфункция
 Нарушения сна с быстрыми движениями глаз



Двигательные и не двигательные нарушения



Стадии патологического процесса (Braak с соавт., 2002)

Рисунок 2. Возникновение не двигательных нарушений при болезни Паркинсона



Рисунок 3. Общая структура клинических проявлений болезни Паркинсона, влияющих на качество жизни.

Недвигательные (немоторные) проявления болезни Паркинсона: диагноз и лечение

О.С. Левин

*Российская медицинская академия последипломного образования,
Центр экстрапирамидных заболеваний Минздравсоцразвития России (Москва)*

Болезнь Паркинсона традиционно рассматривается как заболевание, преимущественно поражающее моторную сферу. Классические двигательные проявления болезни Паркинсона — гипокинезия, ригидность, тремор покоя — вызваны дегенерацией дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции и возникающим в силу этого дефицитом дофамина в стриатуме. Но, помимо моторных симптомов, в клинической картине болезни Паркинсона присутствуют и немоторные проявления. Более того, по мере прогрессирования заболевания некоторые из них приобретают доминирующее клиническое значение, оказывая негативное влияние на качество жизни пациентов, приводя к их инвалидизации и сокращая продолжительность жизни. Немоторные проявления болезни Паркинсона вклю-

чают вегетативные, психические, диссомнические, сенсорные и некоторые другие нарушения [2].

Большинство немоторных проявлений появляются и нарастают по мере прогрессирования заболевания — параллельно с усугублением двигательных расстройств, но некоторые немоторные проявления, такие как нарушение обоняния, запоры, депрессия, расстройство поведения во сне с быстрыми движениями глаз (БДГ), болевые синдромы возникают до развития классических моторных симптомов болезни Паркинсона. В связи с этим говорят о «премоторной стадии» болезни Паркинсона. Отсутствие специфических симптомов делает клиническую диагностику болезни Паркинсона на «премоторной» стадии практически невозможной. Тем не менее, обследование пациентов с подобными наруше-

ниями с помощью функциональных методов нейровизуализации и некоторых других инструментальных методов, особенно если они имеют родственников, страдающих болезнью Паркинсона, — перспективный путь к максимально раннему выявлению болезни Паркинсона.

Достигнутые в последние десятилетия успехи в увеличении продолжительности жизни больных болезнью Паркинсона привели к тому, что немоторные проявления все чаще отмечаются на поздних стадиях болезни, особенно у пожилых лиц. По данным Сиднейского мультицентрового исследования, включавшего наблюдение за больными болезнью Паркинсона в течение 20 лет, немоторные симптомы, обычно резистентные к леводопе, инвалидизировали пациентов в большей степени, чем основные двигательные проявления заболевания [5].

Новое понимание механизмов развития и роли немоторных проявлений в структуре болезни Паркинсона несет концепция Н.Враак и соавт. (2003), согласно которой дегенеративный процесс не ограничивается компактной частью черной субстанции, а последовательно вовлекает большое количество мозговых структур. Н.Враак и соавт. выделили 6 стадий развития патологического процесса при болезни Паркинсона. Первая стадия характеризуется дегенерацией обонятельной луковицы и переднего обонятельного ядра, которая клинически может проявиться нарушением обоняния. Вторая стадия характеризуется вовлечением ядер ствола мозга, контролирующих аффективные, вегетативные функции, цикл сна и бодрствования и может проявляться расстройством поведения во сне с БДГ, депрессией, запорами. Классические моторные проявления болезни Паркинсона появляются только на 3-й и 4-й стадиях по Враак, что связано с распространением дегенеративного процесса на черную субстанцию. В финальных 5-й и 6-й стадиях тельца Леви появляются в лимбических структурах и коре головного мозга, что приводит к развитию когнитивных, поведенческих и психотических расстройств [3].

Известно, что значительная часть немоторных проявлений резистентна к препаратам леводопы, что указывает на их связь с дисфункцией недофаминергических систем: норадренергических, серотонинергических, холинергических и др.; тем не менее, нередко немоторные проявления возникают или усиливаются в связи с действием противопаркинсонических средств.

Болезнь Паркинсона проявляется широким спек-

тром психических расстройств, включающим когнитивные, аффективные, поведенческие и психотические нарушения. Психические расстройства играют важнейшую роль в структуре клинических проявлений болезни Паркинсона. Так, депрессия является одним из основных факторов, определяющих качество жизни больных, а психотические нарушения на поздней стадии заболевания резко затрудняют уход за пациентом и повышают вероятность летального исхода. На поздних стадиях болезни Паркинсона примерно у 80% больных развивается деменция [5].

Аффективные нарушения включают депрессию, тревогу, апатию, обсессивно-компульсивный синдром. Симптомы депрессии той или иной выраженности выявляются примерно у половины больных болезнью Паркинсона. Поведенческие нарушения прежде всего представлены синдромом дофаминовой дисрегуляции, проявляющимся бесконтрольным приемом препаратов леводопы, а также нарушением импульсного контроля — пристрастием к азартным играм, компульсивным шопингом, сложными стереотипными действиями, гиперсексуальностью, булимией и т.д. Эти синдромы чаще всего возникают как осложнение дофаминергической терапии и могут регрессировать после ее коррекции, но в их основе лежит денервация прилежащего ядра вследствие поражения мезолимбической системы.

Психотические нарушения включают галлюцинации (зрительные, реже слуховые, тактильные и обонятельные), иллюзии, бред, делирий. У 40% больных зрительные галлюцинации носят так называемый «доброкачественный» характер и служат лишь ограничителем дозы противопаркинсонических средств. Более тяжелые проявления в виде делирия, параноидного синдрома обычно встречаются на поздней стадии заболевания, у пожилых больных с деменцией. Хотя психотические нарушения в большинстве случаев провоцируются приемом противопаркинсонических средств, предрасположенность к ним зависит от поражения височно-лимбических структур и их лобных проекций [1].

Нарушения сна у больных болезнью Паркинсона могут быть представлены инсомнией, парасомнией, гиперсомнией. Клинически наиболее значимые вегетативные нарушения при болезни Паркинсона связаны с дисфункцией сердечно-сосудистой (ортостатическая гипотензия, нарушение variability сердечного ритма), пищеварительной (запоры, гастропарез), мочеполовой систем (гиперактивный мочевой пузырь, сек-

суальная дисфункция). В отличие от мультисистемной атрофии, при болезни Паркинсона тяжелые проявления вегетативной недостаточности развиваются на поздней стадии, но также могут приводить к значительному ограничению повседневной активности. Развитие вегетативных нарушений связано как с вовлечением центральных вегетативных структур, так и периферических (постганглионарных) вегетативных волокон.

К сенсорным расстройствам при болезни Паркинсона можно отнести нарушение обоняния, вкуса и соматосенсорные расстройства (боль, реже парестезии). Болевые синдромы при болезни Паркинсона могут иметь как первичный, так и вторичный характер. Боль может быть связана с моторными флуктуациями, дистонией или имеет центральный невропатический характер. В части случаев она имеет скелетно-мышечный характер. Примерно у половины больных болезнью Паркинсона выявляется особое астеноподобное состояние, которое в настоящее время принято обозначать как синдром усталости (хронической усталости). Повышенная утомляемость может быть связана с ограничением когнитивных (стойкость внимания), аффективных (волевое усилие) и физических ресурсов выносливости. Синдром хронической усталости часто проявляется уже на ранней стадии и сохраняется в течении всего заболевания. На фоне легких двигательных проявлений он обычно более заметен, чем на поздних этапах заболевания, когда его «маскируют» выраженные двигательные, когнитивные и вегетативные нарушения. Данный синдром является важным, хотя и нередко «скрытым» фактором снижения качества жизни пациентов.

Улучшение выявления немоторных симптомов позволяет лучше определить стратегию лечения и тем са-

мым улучшить качество жизни больных. Для выявления немоторных симптомов в клинических условиях могут использоваться специальные шкалы и опросники. Значительно упрощает выявление немоторных симптомов недавно разработанные коллективом экспертов Шкала немоторных симптомов (NMS) и опросник немоторных симптомов (NMSQuest) [4]. Для общей оценки когнитивных функций можно использовать шкалу краткого исследования психического статуса (MMSE) или набор более коротких скрининговых тестов, для выявления и оценки аффективных нарушений – Гериатрическую шкалу депрессии, Шкалу депрессии Гамильтона или Бека.

Коррекция клинически значимых немоторных проявлений болезни Паркинсона включает два основных этапа: оптимизацию противопаркинсонической терапии и проведение специальной терапии, включающей как медикаментозные, так и немедикаментозные методы. Особенно важную роль коррекция противопаркинсонической терапии играет в тех случаях, когда немоторные проявления связаны с фазами действия леводопы (немоторные флуктуации). При наличии депрессивных симптомов оптимизация противопаркинсонической терапии с назначением противопаркинсонических препаратов, обладающих антидепрессивным действием, прежде всего агонистов дофаминовых рецепторов (таких как прамипексол), наряду с психотерапевтическим воздействием часто позволяет добиться необходимого эффекта. Адекватная коррекция немоторных проявлений (например, психотических расстройств или ортостатической гипотензии) может помочь довести дозу дофаминергических средств до оптимального уровня.

Литература

- 1 Левин О.С. Психические расстройства при болезни Паркинсона и их коррекция. В кн.: Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. М.:Медпресс-информ, 2002: 125–151.
- 2 Левин О.С., Смоленцева И.Г. Немоторные проявления болезни Паркинсона. М., 2007.
- 3 Braak H., Del Tredici K., Bratzke H. et al. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J. Neurol.* 2002; 249: 1–5.
- 4 Chaudhuri R.L., Healy D.G., Shapira A.H. Non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 235–245.
- 5 Hely M.A., Morris J.G., Reid W.G. et al. Sydney multicenter study of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2008; 23: 837–844.

Депрессивные расстройства у больных болезнью Паркинсона

А.В. Мирецкая, Н.В. Федорова, В.В. Макаров

*Российская медицинская академия последипломного образования,
Центр экстрапирамидных заболеваний Минздравсоцразвития России (Москва)*

Среди аффективных расстройств при болезни Паркинсона одним из наиболее частых является депрессивный синдром. По данным различных авторов он встречается в среднем у 40–50% больных. Депрессивный синдром оказывает выраженное воздействие на качество жизни больного, зачастую более значительное, чем двигательные нарушения, снижает повседневную активность, комплаентность больного, эффективность фармакотерапии.

Депрессия (от лат: подавление, угнетение) – психическое расстройство, характеризующееся патологически сниженным настроением с негативной, пессимистической оценкой себя, своего положения в окружающей действительности и своего будущего, сопровождающееся торможением интеллектуальной и моторной деятельности, снижением побуждений и соматовегетативной дисфункцией.

На сегодняшний день существует несколько теорий возникновения депрессии. Основная – «классическая» моноаминовая теория, согласно которой решающую роль в патогенезе депрессии играет дефицит моноаминов в синаптической щели (серотонина, норадреналина и дофамина). «Рецепторная» теория рассматривает развитие депрессии как следствие увеличения и сенсibilизации рецепторов постсинаптической мембраны в результате снижения нейротрансмиттеров в синаптической щели. Последнее время широко обсуждается «генная» теория, которая предполагает, что в патогенезе депрессии ведущую роль играет изменение каскада внутриклеточных химических процессов и нарушение работы критически важных генов, что способствует процессам апоптоза.

Несмотря на то, что аффективные расстройства широко представлены при болезни Паркинсона, они все еще часто не диагностируются. Это обусловлено рядом причин. Во-первых, у таких пациентов обычно преобладает легкая или умеренная степень депрессивных расстройств, не достигающая психотического уровня;

часто встречаются стертые, соматизированные, атипичные виды депрессии.

Во-вторых, болезнь Паркинсона и депрессия имеют общие симптомы, такие как гипомимия, гипофония, сутулая осанка, психомоторная заторможенность, повышенная утомляемость, нарушения сна.

Кроме того, депрессия может иметь психогенный характер, являясь естественной психологической реакцией больного на неуклонно прогрессирующее неизлечимое хроническое заболевание.

Тем не менее, несмотря на трудности, диагностика депрессии необходима, так как она ухудшает повседневную активность больных болезнью Паркинсона, уменьшает готовность пациента выполнять назначения врача (комплаентность), отягощает течение основного заболевания, снижает возможности реабилитации. Депрессия значительно ухудшает качество жизни больных даже в большей степени, чем выраженность двигательных нарушений, а также снижает качество жизни родственников, ухаживающих за ними.

Для диагностики депрессии при болезни Паркинсона необходимы целенаправленный внимательный расспрос и использование специальных шкал (шкалы депрессии Гамильтона, Бека, Монтоммери-Асберга и др.), а также принятые диагностические критерии.

Согласно МКБ-10 выделяют следующие симптомы:

А. Основные:

1. Пониженное или печальное настроение, возникающее практически ежедневно.
2. Снижение или утрата интересов и способности испытывать удовольствие.
3. Снижение энергии и повышенная утомляемость.

Б. Дополнительные:

1. Снижение способности к концентрации внимания.
2. Заниженная самооценка и отсутствие уверенности в себе.
3. Идеи вины и самоуничтожения.
4. Мрачное, пессимистическое видение будущего.

5. Суицидальные мысли или действия.
6. Нарушения сна.
7. Нарушения аппетита.

Важным критерием является обязательное присутствие основных симптомов практически ежедневно в течение большей половины дня, не протяжении не менее 2 недель.

При легкой депрессии достаточно наличия двух из трех основных симптомов и только двух дополнительных. Обычно эти проявления выражены слабо и не отчетливо. Для депрессии средней тяжести необходимо присутствие двух основных критериев и трех-четырех дополнительных симптома. При этом определяются затруднения в социальном и профессиональном функционировании. При тяжелой депрессии ярко выражены все три основных симптома, а также более четырех дополнительных. Наблюдаются выраженное нарушение социального функционирования и неспособность к профессиональной деятельности, суицидальные тенденции.

Следует учитывать, что депрессия может носить ятрогенный характер и быть проявлением побочного эффекта β -адреноблокаторов и бензодиазепинов, часто назначаемых больным болезнью Паркинсона. Предполагают также, что длительная терапия болезни Паркинсона леводопой может приводить к появлению депрессии, вероятно, из-за влияния ДОФА-содержащих препаратов на метаболизм серотонина.

Депрессия может появиться на любом этапе течения болезни Паркинсона, но нередко (в 30% случаев) предшествует его первым двигательным проявлениям.

Частыми признаками депрессии у больных болезнью Паркинсона служат стойкое угнетение настроения, ангедония (неспособность испытывать удовольствие), снижение аппетита, изменение веса, быстрая утомляемость, нарушение сна, низкая самооценка, повышенная тревожность, раздражительность, суицидальные мысли, неизбежно пессимистические мысли о будущем. В то же время, такие характерные для эндогенной депрессии симптомы, как чувство вины, ощущение жизненного краха или самобичевания, встречаются при болезни Паркинсона существенно реже. Нечасто при болезни Паркинсона отмечаются и суицидальные попытки. У больных с моторными флюктуациями выраженность депрессии может усиливаться в период прекращения действия очередной дозы препарата леводопы, в части случаев на фоне моторных флюктуаций отмечаются закономерные смены депрессии и маниакального состояния.

Депрессивная симптоматика при болезни Паркинсона отличается стойкостью. Лишь у трети пациентов со временем она может спонтанно улучшаться.

Лечение депрессии при болезни Паркинсона прежде всего должно начинаться с коррекции противопаркинсонической терапии для оптимального контроля основных двигательных нарушений. Большую роль играет коррекция моторных флюктуаций, связанных с длительной терапией леводопой, которая может способствовать уменьшению или исчезновению депрессивных эпизодов. Следует отметить, что некоторые противопаркинсонические препараты обладают антидепрессивным эффектом (агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы MAO типа B).

Было замечено, что терапия болезни Паркинсона с применением препаратов группы агонистов дофаминовых рецепторов приводит к уменьшению проявлений депрессии. Выраженный антидепрессивный эффект отмечен у пронорана, вероятно, за счет способности усиливать центральную норадренергическую передачу. Среди агонистов дофаминовых рецепторов наибольшей активностью в отношении депрессивных нарушений обладает прамипексол (за счет преимущественной стимуляции D3-рецепторов). По данным некоторых авторов, прамипексол обнаруживает антидепрессивный эффект у больных с умеренной аффективной симптоматикой уже в дозе 1 мг/день, и этот эффект почти сопоставим с флуоксетином.

Пациентам с депрессией необходимо проводить разъяснительную психотерапию, способствующую коррекции внутренней картины болезни, закреплению позитивного эффекта фармакотерапии, развитию адаптационных защитных механизмов.

В случае сохранения депрессивных симптомов на фоне адекватной коррекции болезни Паркинсона больному назначают антидепрессанты. Для лечения депрессии при БП применяют селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические и тетрациклические антидепрессанты, реже – ингибиторы MAO.

Препаратами выбора для лечения депрессивного синдрома при болезни Паркинсона являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, которые по сравнению с другими антидепрессантами значительно реже вызывают побочные эффекты. В частности, они минимально влияют на соматические функции, не имеют антихолинергических побочных эффектов, обла-

дают достаточно быстрым терапевтическим действием, простой схемой лечения и титрования дозы, а также минимальным взаимодействием с противопаркинсоническими препаратами, кроме того, они относительно безопасны при передозировке. Однако, эти препараты нельзя сочетать с приемом ингибиторов MAO типа В (селегилином).

Первым этапом медикаментозной терапии депрессии у пациентов с болезнью Паркинсона является назначение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. При отсутствии эффекта в течение первых трех недель дозу антидепрессанта увеличивают, а при неэффективности – заменяют другим препаратом с иным механизмом действия (например, трициклическим антидепрессантом).

Трициклические антидепрессанты менее предпочтительны при болезни Паркинсона, т.к. они обладают побочными холинолитическими эффектами – вызывают повышение внутриглазного давления, задержку мочеиспускания, запоры, нарушение аккомодации, артериальную гипотензию и нарушение сердечного ритма. Кроме того, они часто у больных болезнью Паркинсона вызывают зрительные галлюцинации, дезориентацию, приводят к нарастанию когнитивных расстройств, свойственных этому заболеванию.

Среди пациентов с болезнью Паркинсона к группам риска, имеющим высокую вероятность осложнений при применении трициклических антидепрессантов, относятся больные в возрасте старше 60 лет, с гипертрофией предстательной железы, глаукомой, ортостатической гипотензией, инфарктом миокарда, нарушением сердечного ритма.

Следует учитывать, что неврологи могут лечить только легкие и умеренные депрессии, а больных с тяжелой депрессивной симптоматикой, суицидальными мыслями, резистентных к первому адекватному курсу современными антидепрессантами должен наблюдать и лечить психиатр.

Цель проведенного нами исследования: изучить

влияние депрессивного синдрома на качество жизни больных болезнью Паркинсона и определить оптимальные подходы к его коррекции. Для этого в Центре экстрапирамидных заболеваний нами был обследован 121 больной болезнью Паркинсона (ж=67, м=54) в возрасте от 43 до 82 лет Средний возраст больных составил $61,4 \pm 10,1$ лет, средняя степень тяжести болезни (стадия) по шкале Хен–Яра – $2,7 \pm 0,7$.

Всем больным проводилась оценка степени тяжести – по шкалам Хен–Яра и UPDRS, степень выраженности депрессивного синдрома оценивалась по шкалам депрессии Гамильтона и Бека, показатели качества жизни – по шкалам PDQ-39, EuroQol, опроснику Voeg et al.

Депрессивная симптоматика была выявлена у 49 пациентов (40,5%) (ж=34, м=15). Ухудшение показателей качества жизни (по шкале PDQ-39 и Voeg et al.) у больных болезнью Паркинсона с депрессивным синдромом и у пациентов без аффективных нарушений составило, соответственно, 23,4% и 11,7% ($p < 0,05$).

Всем пациентам была проведена коррекция противопаркинсонической терапии, что привело к значительному уменьшению депрессивных расстройств у 20,4% пациентов. У остальных больных потребовалось применение антидепрессантов. Одна группа пациентов получала пароксетин 20 мг/сут ($n=20$), вторая – тианептин 37,5 мг/сут ($n=19$). Результаты оценивались через 60 дней терапии.

У пациентов, получавших пароксетин, выраженность депрессивной симптоматики по шкале Бека уменьшилась на 19%, у пациентов, получавших тианептин – на 23%. В ходе исследования отмечалось достоверное улучшение показателей качества жизни больных болезнью Паркинсона по шкалам PDQ-39 и Voeg et al. – на 26,3% и 12,9%, соответственно ($p < 0,05$).

Таким образом, адекватная коррекция не только двигательных нарушений, но и депрессивных расстройств, сопровождающих болезнь Паркинсона, достоверно улучшает повседневную активность и показатели качества жизни больных этих больных.

Ночные симптомы болезни Паркинсона

Т.К. Кулуа

*Российская медицинская академия последипломного образования,
Центр экстрапирамидных заболеваний Минздравсоцразвития России (Москва)*

Болезнь Паркинсона (БП) — это «болезнь 24 часов»; симптомы, проявляющиеся в ночное время, являются неотъемлемой частью общей клинической картины заболевания. Фактически у всех пациентов с БП выявляются симптомы, проявляющиеся в ночное время с разной степенью выраженности, приводящие к нарушению сна и значительно ухудшающие качество жизни пациентов.

В настоящее время многие зарубежные авторы выделяют моторные и немоторные симптомы БП, проявляющиеся в ночное время.

К моторным симптомам были отнесены: ночная акинезия, крампи, ночная акатизия, дистония, синдром беспокойных ног, периодические движения конечностями. Немоторные ночные симптомы БП представлены: нарушениями сна (трудностью засыпания, поверхностным сном с частыми ночными пробуждениями, ранним пробуждением и тесно связанной с ними чрезмерной дневной сонливостью); вегетативными нарушениями (никтурия, ночное недержание мочи, гипергидроз, панические атаки ночи); аффективными и психотическими расстройствами (ночные кошмары, галлюцинации, иллюзии и психомоторное возбуждение во сне).

В Центре экстрапирамидных заболеваний обследовано 123 пациента с БП. В процессе исследования пациенты с БП были распределены на две группы. В основную группу вошли 103 больных БП с ночными симптомами (84%), группу сравнения составили 20 больных БП без симптомов, проявляющихся в ночное время (16%). Для сравнительного изучения частоты и характера ночных симптомов была выбрана контрольная группа практически здоровых людей ($n=20$, средний возраст 63,6 7,8 лет), соотношение мужчин и женщин 9:11. Все три группы были сопоставимы по полу и возрасту. В основной группе преобладали пациенты со степенью тяжести по шкале Хен и Яра 3 3,5 (47,6%) и акинетико-ригидной формой БП, а в группе сравнения — со степенью тяжести 2 2,5 (80%) и с дрожательно-ригидной формой болезни.

Пациенты, вошедшие в исследование, не подвергались круглосуточному наблюдению медицинского персонала и полисомнографическому контролю во время ночного сна. Однако тщательный опрос пациентов, родственников, ухаживающего персонала, спящих в одной комнате с больным, и использование современных шкал позволили получить объективные данные.

Степень тяжести БП определялась с помощью модифицированной шкалы Хен-Яра, двигательные нарушения — с помощью количественной шкалы UPDRS (III часть) (1987). Динамика повседневной активности проводилась с использованием шкалы Schwab and England (1967) и UPDRS (II часть). Эмоциональные нарушения оценивались с помощью шкал оценки тревоги (1953) и депрессии Гамильтона (1967). Качество жизни больных БП изучалось с помощью Опросника Состояния Качества Жизни больных болезнью Паркинсона PDQ-39 (1995) и опросника качества жизни Boer et al. (1996). Для оценки психотических расстройств применялась шкала тяжести психотических расстройств Friedberg et al. (1998). Нарушения мочеиспускания оценивались с помощью «дневника мочеиспускания» Kelleher C.J. et. al. (1997). Оценка нарушений сна проводилась с помощью шкалы сна болезни Паркинсона Chaudhuri K. R. et. al. (2002) и шкалы сонливости Epworth (1991), анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна.

Широкая распространенность нарушений сна среди пациентов с БП, низкая доступность полисомнографического исследования для практических врачей и их пациентов, а также невозможность получения объективных данных по существующим в настоящее время шкалам, определяющих нарушения сна — все это привело к необходимости разработки шкалы, с помощью которой неврологом объективно оценивались бы факторы, нарушающие сон при БП. В целях более объективной оценки характера и степени выраженности моторных, немоторных и фармакологических факторов, нарушающих сон при БП, а также определения эффективности противопаркинсонической терапии для улучшения качества жизни больных, на кафедре невро-

логии РМАПО в Центре экстрапиримидных заболеваний была разработана Шкала комплексной оценки факторов, нарушающих сон при болезни Паркинсона, позволяющая получить объективные данные, представленные в работе.

Шкала состоит из 16 наиболее часто встречающихся факторов, нарушающих сон при болезни Паркинсона, которые были разделены на моторные, немоторные и фармакологические (осложнения неадекватной фармакотерапии). К моторным симптомам были отнесены ночная акинезия, частота встречаемости которой по результатам данного исследования составила 41,7%, крампи – 30,1%, ночная акатизия – 7,7%, синдром беспокойных ног – 5,8%, периодические движения конечностями – 3,8%. Немоторные ночные симптомы БП включали в себя никтuriю, которая выявлялась у 71,8% больных, аффективные расстройства – 52,4%, ночное недержание мочи – 23,3% и гипергидроз – 8,7%, а также панические атаки ночи – 0,9%.

К фармакологическим ночным симптомам БП (осложнения неадекватной фармакотерапии, проявляющиеся в ночное время) были отнесены: чрезмерная дневная сонливость, тесно связанная с нарушениями сна, частота встречаемости которой составила – 62,2%, дистония – 23,3% и психотические расстройства, такие как ночные кошмары – 20,3%, галлюцинации – 8,7%, психомоторное возбуждение во сне – 8,7%, а также иллюзии – 3,8%.

Ночные симптомы БП условно классифицировались как фармакологические, если они появлялись после изменения противопаркинсонической терапии (назначения нового лекарственного средства или увеличения его дозы) и регрессировали после изменения доз и схемы приема противопаркинсонических средств.

Нарушения сна, представленные трудностью засыпания (35,9%), поверхностным прерывистым сном с частыми ночными пробуждениями (100%) и ранним пробуждением (22,3%), были выделены в отдельную группу, учитывая, что они могут быть вызваны как моторными и немоторными факторами, так и осложнением неадекватной фармакотерапии.

Суммарный процент частоты симптомов превышал 100%, так как у одного и того же пациента обычно наблюдалось сочетание нескольких ночных симптомов БП.

Чрезмерная дневная сонливость, т.е. сонливость в течение часов бодрствования, отмечалась у 64 (62,2%) пациентов с ночными симптомами. Из них у 15 (23,4%)

пациентов БП выявлялась умеренно выраженная сонливость, у 44 (68,8%) – выраженная, а у 5 (7,8%) – тяжелая сонливость. Хотя чрезмерная дневная сонливость не является собственно ночным симптомом, она тесно связана с расстройствами сна, поэтому многие зарубежные авторы относят чрезмерную дневную сонливость к ночным симптомам БП и она включена во все международные шкалы, исследующие ночной сон. В группе исследования у 39 (37,8%) пациентов была выявлена только бессонница, у 30 (29,6%) – только чрезмерная дневная сонливость, а у 34 (32,6%) – комбинация бессонницы и чрезмерной дневной сонливости

Таким образом, наиболее частыми ночными симптомами БП среди обследованных больных были никтuriя (71,8%), различные виды нарушений сна, включая чрезмерную дневную сонливость (62,2%), аффективные расстройства (52,4%), ночная акинезия (41,7%) и крампи (30,1%).

Выявлена корреляция между выраженностью ночных симптомов и клинической формой БП ($r=-0,4$; $p<0,001$), а также степенью тяжести БП по Хен Яру ($r=0,5$; $p<0,05$). Ночные симптомы были более выражены при акинетико-ригидной форме, большей степени тяжести и более быстром темпе прогрессирования БП.

В основной группе средняя длительность ночных симптомов составила 2,2 1,5 лет, сроки дебюта ночных симптомов (годы от начала заболевания) составили 5,8 3,7 лет. Ночные симптомы БП дебютировали чаще всего на 6 9-м году заболевания. По результатам данного исследования прослеживалась зависимость сроков дебюта ночных симптомов (годы от начала БП) от клинической формы и темпа прогрессирования.

В группе исследования коррекция ночных симптомов БП была максимально индивидуализирована. У каждого пациента определялся спектр ночных симптомов и в зависимости от их характера проводилась индивидуальная коррекция дофаминергической терапии с использованием препаратов леводопы пролонгированного действия или изменения (чаще увеличения) вечерней дозы леводопы, кратности приема леводопы-содержащих препаратов, а также назначения агонистов дофаминовых рецепторов.

Коррекция нарушений сна включала определение причины нарушений сна с последующим изменением дофаминергической терапии и рекомендацией соблюдения гигиены сна. Всем пациентам было рекомендо-

вано ложиться спать и вставать в одно и то же время, создавать спокойные условия в комнате для ночного сна, исключить дневной сон; не употреблять на ночь алкоголь, никотин, чай или кофе; избегать по возможности перед сном физической и умственной нагрузки, а также стрессовых ситуаций.

Адекватная противопаркинсоническая терапия и соблюдение гигиены сна во всех случаях приводили к улучшению сна, и необходимости в назначении снотворных препаратов не было ни в одном случае.

При затрудненном засыпании, вызванном приемом леводопы, 10 пациентам снижалась вечерняя доза леводопа-содержащих средств, 8 больным отменялась полностью (суточная доза оставалась прежней). У 7 пациентов нарушение засыпания было вызвано болевым синдромом при крампи, при этом стандартный препарат леводопы заменялся средством пролонгированного действия (леводопа/бензеразид 100 мг на ночь). В 12 случаях причиной затрудненного засыпания были выраженные тревожно-депрессивные расстройства, при этом назначался селективный ингибитор обратного захвата серотонина пароксетин 20 мг утром.

Коррекция симптомов БП, проявляющихся в ночное время, в том числе нарушений сна, сама по себе приводила к уменьшению чрезмерной дневной сонливости. Однако, 4 пациентам, у которых по шкале сонливости Ерwort выявлялась тяжелая степень сонливости, потребовалось уменьшение дозы агонистов дофаминовых рецепторов (прамипексола, пирибедила), а в одном случае полная отмена.

32 пациентам с ночной акинезией назначались препараты леводопы длительного действия (леводопа/бензеразид 100 мг на ночь), а 11 пациентам добавлялся агонист дофаминовых рецепторов (пирибедил 50 мг на ночь).

При ночной акатизии 7 пациентам была уменьшена вечерняя доза леводопа-содержащих препаратов, а у 1 больного при неэффективности уменьшения вечерней дозы леводопа-содержащих препаратов потребовалось назначение на ночь клоназепама (1 мг на ночь).

Всем пациентам с никтурией и ночным недержанием мочи рекомендовалось ограничение приема жидкости перед сном, что в некоторой степени уменьшало частоту никтурии. При необходимости корректировались доза и кратность приема противопаркинсонических средств, также применялись медикаментозное лечение избирательными м-холиноблокаторами и проводилась поведенческая терапия, состоящая из комплекса упражнений

для мышц тазового дна и мочевого пузыря. Тренинг мышц тазового дна состоял из повторяемых произвольных сокращений мышц тазового дна, способствующих улучшению их тонуса и облегчению рефлекса мышечного сокращения в ответ на повышение интраабдоминального давления. Упражнения проводились большими ежедневно на протяжении 1 месяца и состояли из 10 сокращений мышц тазового дна на протяжении 30 секунд ежечасно. Тренинг мочевого пузыря заключался в том, что пациент сам выбирал и постепенно увеличивал интервал между мочеиспусканиями не более чем на 10–15 минут от исходных значений. Данный тип тренинга предусматривал мочеиспускание только в определенное зафиксированное время суток, даже если у больного в интервале этого времени отмечался эпизод недержания мочи. На фоне коррекции противопаркинсонической терапии с сочетанием тренинга мышц тазового дна и мочевого пузыря у 15 (20,3%) пациентов для купирования урологических расстройств дополнительного лечения не потребовалось, а 59 (63,5%) больным из-за выраженности никтурии и ночного недержания мочи было необходимо дополнительное назначение препаратов с антихолинергическим действием.

Больные БП с ночными нарушениями мочеиспускания были разделены на две группы: 24 больным был назначен толтеродин тартрат в суточной дозе 4 мг в течение 1 месяца. Толтеродин тартрат является селективным м-холиноблокатором в отношении мочевого пузыря, избирательность его действия обеспечивает практически полное отсутствие побочных эффектов (сухость во рту, нарушение аккомодации, запоры, тахикардия и др.). 35 пациентам БП был назначен оксибутинин гидрохлорид в дозе 5 мг в сутки, который оказывает не только антихолинергическое, но и выраженное спазмолитическое действие на гладкие мышцы мочевого пузыря.

При синдроме беспокойных ног у пациентов БП назначался агонист дофаминовых рецепторов (пирибедил 50 мг или прамипексол 1 мг на ночь). При периодических движениях в конечностях у пациентов БП стандартный препарат леводопы заменялся средством пролонгированного действия (леводопа бензеразид 100 мг на ночь).

Всем больным БП с психомоторным возбуждением во сне назначался клоназепам (0,5 мг на ночь).

Дискинезии уменьшались, а в некоторых случаях полностью исчезали, при адекватно подобранной про-

тивопаркинсонической терапии и назначении препаратов группы амантадина (амантадин гидрохлорид, амантадин сульфат) 300 мг в сутки. При ночной миоклонии снижалась доза леводопы и агониста дофаминовых рецепторов.

Пациентам с ночными кошмарами снижалась доза ледодопа-содержащих препаратов, назначаемых в вечернее время и на ночь, а также отменялись холинолитик, селегелин, амантадин.

Всем больным с психотическими расстройствами отменялся противопаркинсонический препарат, назначение которого, вероятнее всего, спровоцировало психотические расстройства (холинолитик, селегелин, амантадин), в 2 случаях потребовалось назначение клозапина (6,25 мг на ночь).

В группе сравнения (пациенты болезнью Паркинсона без ночных симптомов) также корригировалась противопаркинсоническая терапия.

После коррекции ночных симптомов БП в основной группе отмечалось статистически значимое уменьшение их выраженности, в том числе нарушений сна ($p < 0,0001$). Общий процент улучшения составил 28,4%.

Выраженность психотических расстройств среди пациентов БП с ночными симптомами БП, оцениваемая с помощью шкалы тяжести психотических расстройств Friedberg et al. (1998), уменьшилась с 4,2–0,5 до 4,0–0 баллов, что свидетельствует об отсутствии психотических расстройств. Столь небольшая разница объясняется исходно незначительно выраженными психотическими расстройствами у пациентов основной группы и их полным регрессом после коррекции.

Выраженность вегетативных расстройств в основной группе значимо уменьшилась ($p < 0,001$) с 5,6–2,5 до 2,6–1,2 баллов, процент улучшения составил 53,6%.

В группе исследования после коррекции нарушений мочеиспускания значительно уменьшилась выраженность никтурии, определяемая количеством мочеиспусканий за ночь, регистрируемых с помощью «Дневника мочеиспускания» (Kelleher C.J. et al. 1997), ночного недержания мочи не было отмечено ни в одном случае. У 15 пациентов с нарушениями мочеиспускания на фоне коррекции противопаркинсонической терапии в сочетании с тренингом мышц тазового дна и мочевого пузыря отмечалось снижение количе-

ства ночных мочеиспусканий на 52%, а ночного недержания мочи – на 100%. На фоне коррекции нарушений мочеиспускания оксibuтинином и толтеродином тартратом в сочетании с тренингом мышц тазового дна и мочевого пузыря отмечалось статистически значимое уменьшение никтурии и ночного недержания мочи. У 24 пациентов на фоне лечения оксibuтинином на 61,3 % снизилось количество ночных мочеиспусканий, а эпизодов ночного недержания мочи – на 100%. У 35 пациентов на фоне лечения толтеродином тартратом отмечалось уменьшение количества ночных мочеиспусканий на 43,8%, а эпизодов ночного недержания мочи – на 100%.

Таким образом, в результате исследования выявлено статистически достоверное уменьшение никтурии, определяемой по данным «дневника мочеиспускания», после коррекции противопаркинсонической терапии ($p < 0,001$), лечения оксibuтинином ($p < 0,0001$) и толтеродином тартратом ($p < 0,001$).

После коррекции ночных симптомов БП в группе исследования у всех больных прекратились панические атаки ночи, незначительно выраженный гипергидроз оставался лишь у одного пациента.

В группе пациентов с ночными симптомами БП после коррекции противопаркинсонической терапии отмечено статистически значимое улучшение двигательных нарушений по шкале UPDRS (III) ($p < 0,001$). Процент улучшения составил 20%.

У пациентов основной группы статистически значимо улучшились ($p < 0,001$) показатели повседневной активности по шкале Schwab and England после коррекции ночных симптомов БП, процент улучшения составил 33,1%, а также показатели качества жизни по данным опросников качества жизни PDQ-39 и Boer et al. ($p < 0,001$). Это позволяет сделать вывод, что ночные симптомы значительно ухудшают повседневную активность и качество жизни пациентов БП.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о необходимости тщательной диагностики, оценки степени выраженности и комплексного лечения широкого спектра ночных симптомов, встречающихся у больных БП, что позволяет существенно улучшить показатели качества жизни и повседневной активности.

Влияние речевых и голосовых расстройств на качество жизни больных болезнью Паркинсона

Ф. К. Текаева, Н. В. Фёдорова, О. С. Орлова

*Российская медицинская академия последиplomного образования,
Центр экстрапирамидных заболеваний Минздравсоцразвития России,
Научно-клинический центр оториноларингологии Минздравсоцразвития России, Московский
государственный гуманитарный университет им. М.А. Шолохова (Москва)*

Болезнь Паркинсона – хроническое прогрессирующее дегенеративное заболевание головного мозга, преимущественно связанное с гибелью нейронов чёрной субстанции и других структур мозга и проявляющееся сочетанием гипокинезии с ригидностью, тремором покая, постуральной неустойчивостью, а также психическими и вегетативными расстройствами [1].

В 89% случаев у пациентов с болезнью Паркинсона развиваются голосовые и речевые расстройства. Голос становится осиплым, охриплым, монотонным, гипофоничным, дрожащим [1, 3, 5]. В 45% случаев присоединяются нарушения артикуляции губ, языка и нижней челюсти [2], которые приводят к изменениям чёткости речи, снижению её темпа. Позже развиваются двигательные симптомы, присущие болезни Паркинсона: брадикинезия, гипокинезия, ригидность, тремор.

Патогенез изменений речи и голоса при болезни Паркинсона изучался различными методами. Такие методы визуализации функции гортани, как видеоэндоскопия и электроглоттография, позволили выявить недостаточность смыкания голосовых складок при чрезмерно высокой скорости их смыкания, гортанный тремор в виде вертикального движения гортани. Нарушение артикуляции, в частности при произношении согласных звуков, объясняется сужением голосового тракта из-за ригидности и гипокинезии мышц, участвующих в речевой активности. Производится меньше движений в единицу времени губами, нижней челюстью, языком [2]. Изменения темпа речи представлены общим замедлением с периодами ускорения («пропульсиями») и удлинением фазы инициации речи. На одном выдохе они произносят меньше слов и делают больше пауз [4]. Это объясняется наличием сопротивления прохождению воздуха, что происходит также по причине нарушения движения голосовых складок, мягкого нёба и снижения активности дыхательной мускулатуры.

Несмотря на то, что громкость речи больных болезнью Паркинсона на 2–4 дБ ниже, чем у здоровых людей, пациенты переоценивают её во время чтения и разговора. Это является причиной приглушения речи и снижения громкости. Кроме того, они не могут автоматически скорректировать громкость в условиях фонового шума, но могут говорить громче по заданию.

Даже незначительные изменения речи ухудшают её восприятие окружающими. Больные болезнью Паркинсона бывают вынуждены отказаться от привычной трудовой деятельности и социальной активности. Ограничение полноценной коммуникации снижает качество жизни пациентов.

Фармакологические и хирургические подходы к лечению болезни Паркинсона оказывают положительное воздействие на двигательные функции, однако их влияние на речь не так существенно.

В зарубежной литературе наиболее распространёнными методиками коррекции речи и голоса больных болезнью паркинсона являются: LSVT (*Lee Silverman Voice Treatment*) и PLVT (*Pitch Limiting Voice Treatment*). Обе методики предполагают усиление интенсивности голоса. Первая направлена на тренировку естественного звучания, а во второй дополнительное внимание уделяется замедлению речи. В России эти методики не получили своего должного распространения, нет исследований о влиянии противопаркинсонической терапии на речевые и голосовые нарушения при болезни Паркинсона, о наличии флуктуаций этих расстройств на развернутых стадиях заболевания. Нет схемы исследования речевых и голосовых расстройств. Кроме того, не разработана простая, доступная для больных методика коррекции расстройств речи и голосообразования.

Цель исследования: определение спектра клинических проявлений расстройств речи и голоса больных

болезнью Паркинсона и их влияния на качество жизни пациентов.

Пациенты и методы исследования

В Центре экстрапирамидных заболеваний нервной системы на кафедре неврологии РМАПО было обследовано 35 больных болезнью Паркинсона с различными нарушениями голоса и речи. Степень тяжести болезни Паркинсона оценивалась по шкалам Хен–Яра и UPDRS, показатели качества жизни – по шкале PDQ-39, степень выраженности нарушений голоса и речи – по специально разработанной оригинальной шкале, которая состоит из характеристик громкости, скорости речи, чёткости произношения и затруднения инициации речи.

Из 35 больных нарушения голоса и речи были выявлены у 30 (85,7%) (ж=14, м=16). Средний возраст больных составил $64,3 \pm 8,7$ лет, средняя степень тяжести по Хен–Яру – $2,5 \pm 0,5$ баллов. Исходная степень выраженности речевых и голосовых расстройств составила 9 ± 3 баллов. Выявлена положительная корреляция между голосовыми, речевыми нарушениями и возрастом пациентов, степенью тяжести заболевания.

Ухудшение показателей качества жизни у больных с речевыми и голосовыми расстройствами составило 135,3

$\pm 6,8$ баллов, у пациентов с болезнью Паркинсона без нарушений голоса и речи – $113,2 \pm 7,6$ ($p < 0,05$).

Всем пациентам была проведена коррекция противопаркинсонической терапии, что в течение одного месяца привело к уменьшению выраженности речевых и голосовых нарушений у 14 пациентов на 3 ± 2 балла ($p < 0,05$). Остальным больным ($n = 21$) была проведена лечебная речевая гимнастика, направленная на усиление звучности голоса, уменьшение дизартрии; у 11 больных через месяц выраженность речевых и голосовых нарушений уменьшилась на 5 ± 2 баллов ($p < 0,05$).

В ходе исследования отмечалось достоверное улучшение показателей качества жизни больных болезнью Паркинсона по шкале PDQ-39 ($115 \pm 5,7$) ($p < 0,05$).

Заключение

Таким образом, несмотря на противоречивые данные о влиянии противопаркинсонической терапии на речевые и голосовые расстройства, коррекция противопаркинсонической терапии и лечебная речевая гимнастика приводили к достоверному улучшению качества жизни больных болезнью Паркинсона. Сочетание коррекции противопаркинсонической терапии и речевой гимнастики даёт более стойкие результаты.

Литература

1. Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению (ред. В.Н. Шток, И.А. Иванова-Смоленская, О.С. Левин). М.: МЕДпресс-информ, 2002.
2. Caligiuri M.P. The influence of speaking rate on articulatory hypokinesia in parkinsonian dysarthria. *Brain Lang.* 1989; 36: 493–502.
3. Darley F.L., Brown J.R., Swenson W.M. Language changes after neurosurgery for Parkinsonism. *Brain Lang.* 1975; 2: 65–69.
4. Illes J., Metter E.J., Hanson W.R., Iritani S. Language production in Parkinson's disease: acoustic and linguistic considerations. *Brain Lang.* 1988; 33: 146–160.
5. Muentner M.D., Sharpless N.S., Tyce G.M., Darley F.L. Patterns of dystonia («I-D-I» and «D-I-D») in response to l-dopa therapy for Parkinson's disease. *Mayo Clin Proc.* 1977; 52: 163–174.

Вегетативные нарушения и их влияние на качество жизни при болезни Паркинсона

А.Ю. Яблонская, Н.В. Федорова

*Российская медицинская академия последипломного образования (кафедра неврологии),
Центр экстрапирамидных заболеваний Минздравсоцразвития России (Москва)*

В последнее время большое внимание стало уделяться немоторным проявлениям болезни Паркинсона, прежде всего вегетативным нарушениям (ВН). ВН при болезни Паркинсона встречаются у 70–93% пациентов. Многие авторы указывают на облигатность ВН при бо-

лезни Паркинсона, выраженность которых усугубляется на поздних стадиях заболевания.

Наиболее распространенными ВН при болезни Паркинсона являются расстройство мочеиспускания (70–83%), ортостатическая гипотензия (60–80%), гастроинте-

стиральные нарушения (50%), нарушенные терморегуляции (48%). Более редкими ВН являются сексуальная дисфункция (37%) и нарушенные слезотечения (24%), а также алопеция (6%) и респираторные симптомы (11,2%).

Выделяют *социально дезадаптирующие* ВН (нарушение мочеиспускания и ортостатическую гипотензию) и *социально не дезадаптирующие* ВН (запоры, себорей, сиалорей, снижение массы тела, нарушение терморегуляции и потоотделения, нарушение зрачковой иннервации). Ряд авторов выделяют: *малосимптомные* (нарушение аккомодации и иннервации зрачка, нарушение пото- и слезоотделения), *приносящие неудобства в повседневной жизни* (себорей, гиперсаливация, нарушение терморегуляции) и нарушающие витальные функции ВН (аритмии, запоры с развитием кишечной непроходимости, задержка мочи и ортостатическая гипотензия) [1, 2].

ВН у больных болезнью Паркинсона могут привести к серьезным осложнениям — кишечной непроходимости, инсультам, задержке мочеиспускания и присоединению восходящих инфекций мочеполовых путей, пневмониям.

Полиморфизм вегетативных расстройств связан с распространенностью дегенеративных изменений как в центральной (в коре мозга, ретикулярной формации, ядрах мозгового ствола, гипоталамусе), так и в периферической нервной системе (в узлах симпатической цепочки, в сплетениях кишечника и пищевода, мозговом слое надпочечников, кардиальных и тазовых сплетениях) [6].

Основными ВН, ухудшающими качество жизни больных болезнью Паркинсона, являются кардиоваскулярные, гастроэнтерологические, мочеполовые нарушения.

Кардиоваскулярная дисфункция при болезни Паркинсона может проявляться ортостатической гипотензией, артериальной гипотензией после еды, артериальной гипертонзией в положении лежа, снижением вариабельности сердечного ритма, аритмиями, сетчатым ливедо. Сердечно-сосудистые нарушения обусловлены симпатической денервацией сердца, снижением симпатического контроля над тонусом сосудов, угнетение парасимпатической активности (дегенерация дорсального ядра блуждающего нерва).

Клинически эти нарушения могут проявляться обмороками, падениями, головокружениями, общей слабостью, сонливостью, сердцебиением.

Коррекция кардиоваскулярных нарушений проводится назначением адекватной противопаркинсониче-

ской терапии, при отсутствии эффекта прибегают к немедикаментозным методам. Назначение диеты с повышенным содержанием воды и соли обеспечивает увеличение объема циркулирующей крови. Ношение эластичных чулок уменьшает емкость венозного русла нижних конечностей. Приподнятое изголовье кровати во время ночного сна препятствует повышенной активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы посредством улучшения почечного кровотока.

Медикаментозные методы направлены на повышение системного артериального давления. Минералкортикоиды (флудрокортизон) обеспечивают задержку натрия в организме; вазопрессин (десмопрессин) — увеличивает реабсорбцию воды дистальными отделами почечных канальцев; соматостатин (октеотид) и нестероидные противовоспалительные средства (индометацин) — блокируют синтез и выделение медиаторов (гастроинтестинальный пептид, простагландины), которые способствуют вазодилатации; альфа-адреномиметики (мидодрин) повышают тонус артериол и венул [5].

Гастроэнтерологические нарушения при болезни Паркинсона представлены дисфагией, сиалореей, увеличением времени транзита пищи из желудка в кишечник, аноректальной дисфункцией (дискоординированным сокращением мышц живота, диафрагмы, мышц тазового дна и расслаблением сфинктеров прямой кишки). Патогенез желудочно-кишечных нарушений обусловлен дегенеративными изменениями в клетках дорсального ядра блуждающего нерва, интрамуральном сплетении пищевода, поясной извилине, базальных ганглиях и коре головного мозга.

Клинические симптомы обычно проявляются тошнотой, рвотой, дискомфортом в эпигастрии после еды, метиоризмом, запорами, поносами.

Лечение гастроэнтерологических нарушений необходимо начинать с подбора адекватной противопаркинсонической терапии. При неэффективности назначают индивидуальную коррекцию (диета, богатая клетчаткой, с достаточным содержанием воды; режим питания, включающий дробное, частое употребление пищи малыми порциями; достаточная физическая активность; массаж передней брюшной стенки; тренинг мышц тазового дна). Медикаментозная терапия подразумевает назначение прокинетики (домперидон) и слабительных средств (лактолоза, полиэтиленгликоль). В некоторых случаях при развитии кишечной непроходимости необходимо экстренное хирургическое

вмешательство. На развернутых стадиях заболевания из-за нарушения глотания и вероятности аспирации пациентам с болезнью Паркинсона иногда требуется питание через зонд, гастро- или дуоденостому [4].

Нарушение мочеиспускания при болезни Паркинсона чаще проявляется симптомами гиперактивного мочевого пузыря (увеличением частоты мочеиспускания, императивными мочеиспусканиями и ургентным недержанием мочи), реже можно выявить детрузорно-сфинктерную диссинергию, гипо- и арефлексию детрузора мочевого пузыря. Появление нарушений мочеиспускания связано с дегенерацией стволовых (мостового центра мочеиспускания) и периферических структур (симпатических стволов, симпатического центра мочеиспускания).

Методы лечения нарушений мочеиспускания подразделяются на две группы: консервативные и оперативные. К консервативным методам относятся поведенческая терапия (тренинг мышц тазового дна и мочевого пузыря), использование биологической обратной связи, электрической стимуляции мочевого пузыря, а также медикаментозное лечение. Для снижения активности детрузора используются многочисленные группы препаратов. Антихолинергические средства (толтеродин, тартраг, дарифенацин, оксibuтинин гидрохлорид) блокируют мускариновые рецепторы гладких мышц мочевого пузыря. Трициклические антидепрессанты тормозят обратный захват норадреналина, дофамина, серотонина. Антагонисты ионов кальция (нифедипин) тормозят проникновение ионов Ca^{2+} в миоциты, нарушая мышечное сокращение. К оперативным методам коррекции относятся денервация мочевого пузыря, илеоцистопластика, миэктомия детрузора [3].

Учитывая актуальность данной проблемы и ее неоднозначное и скудное освещение в литературе, нами было предпринято специальное исследование у 40 больных болезнью Паркинсона, осложненной ВН.

Целью исследования явилось определение спектра клинических проявлений ВН при болезни Паркинсона, влияние их на качество жизни и подходы к коррекции.

Пациенты и методы исследования

В исследование было включено 40 пациентов с болезнью Паркинсона и ВН, соотношение мужчин и женщин — 22:18. Средний возраст больных составил $60,9 \pm 9,0$ лет.

Для оценки степени выраженности вегетативных нарушений использовались шкалы А.М. Коршунова

(2002), О.С. Левина и Н.А. Амосовой (2003), А.М. Вейна (1998), SCOPA-AUT. Для оценки выраженности кардиоваскулярных расстройств использовались шкала Ю.С. Мартынова (1999), ортостатическая проба, ЭКГ с оценкой показателей вегетативной нервной регуляции по Берестовой (1986), холтеровское мониторирование ЭКГ. Для оценки гастроэнтерологических нарушений использовались: оценка динамики веса тела, определение времени пассажа активированного угля через кишечник и количества дефекаций в неделю. Для оценки расстройств мочеполовой системы использовались дневники самооценки мочеиспускания, шкала сексуальной активности (BSE), оценка объема остаточной мочи по данным УЗИ мочевого пузыря. Терморегуляция исследовалась при помощи суточной термометрии. Выполнялась оценка дермаграфизма, проводилась оценка частоты дыхания.

Оценка моторных и вегетативных флуктуаций проводилась по шкале WOQ 9, оценка качества жизни по шкале PDQ-39. Двигательные нарушения и оценка их тяжести проводилась по шкале Хена Яра и UPDRS.

Результаты

Проведенное исследование выявило у пациентов с болезнью Паркинсона:

- кардиоваскулярные нарушения (сетчатое ливедо — 90%, постпрандиальная гипотензия и фиксированный пульс — 60%, ортостатическая гипотензия — 40%, артериальная гипертензия в положении лежа — 10%);
- гастроэнтерологические нарушения (запоры — 46%, сухость во рту и тошнота — 34%, тяжесть в животе после еды — 21%, слюнотечение — 39%, снижение массы тела — 38,5%);
- мочеполовые нарушения (ургентное мочеиспускание — 43%, недержание мочи — 12%, ночные мочеиспускания — 21%).

Десяти пациентам выполнено суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру в «on» и «off» периоды. Увеличение частоты сердечных сокращений отмечено у 87,5% пациентов. У 25% больных отмечалось уменьшение выраженности сердцебиения, головокружения, потемнения в глазах в «on» период, у 34% увеличение частоты сердечных сокращений протекало бессимптомно. У 6,5% пациентов в «off» период отмечались одышка, у 12,2% — повышенное потоотделение, у 20% — затруднение при глотании.

Кардиоваскулярные симптомы регрессировали после оптимизации противопаркинсонической терапии в 11,2% случаев, при индивидуальной коррекции нарушений (диета, эластические чулки, прием мотилиума 10 мг 3 раза в день за 30 минут до приема леводопа-содержащих препаратов, флудрокортизона 0,05 мг в день) в 22,3% случаев.

Гастроэнтерологические нарушения регрессировали после оптимизации противопаркинсонической терапии в 21% случаев, после индивидуальной коррекции (диета, поведенческая терапия, прием дюфалака по 10 45 капель утром – 2 дня с последующим уменьшением дозы до поддерживающей (10-25 капель)) – в 34%.

Нарушения мочеполювых функций регрессировали на фоне оптимизации противопаркинсонической терапии в 9% случаев, на фоне индивидуальной коррекции (поведенческая терапия, дриптан 2,5 мг 2 раза в день) в 64% случаев.

Выраженность ВН коррелировала с суммой баллов шкалы UPDRS ($r=0,5$, $p<0,00003$). Отмечалась зависимость сроков дебюта ВН от выраженности гипокинезии ($r=0,3$, $p<0,002$) и постуральной неустойчивости ($r=0,3$, $p<0,001$). Прослеживались корреляции между выраженностью ВН и ухудшением показателей качества жизни пациентов с болезнью Паркинсона по данным шкалы PDQ-39 ($r=0,4$, $p<0,001$), а также со степенью тревожного ($r=0,4$, $p<0,001$) и депрессивного синдромов ($r=0,4$, $p<0,002$).

Таким образом, ВН можно считать облигатными признаками болезни Паркинсона, отражающими диффузный патологический процесс с вовлечением структур центральной и периферической нервной системы, существенно ограничивающими повседневную активность и качество жизни больных. Они в значительной степени инвалидизируют больных и нуждаются в индивидуальной коррекции.

Литература

1. Алимova Е.А. Клинико-физиологический анализ вегетативных нарушений при паркинсонизме. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1990.
2. Коршунов А.М. Исследование вегетативных расстройств при синдроме паркинсонизма с помощью симпатического кожного ответа. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1996.
3. Хитаришвили Э.В. Нарушения мочеиспускания у больных болезнью Паркинсона и методы их коррекции. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
4. Byrne K.G. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: a report of clinical experience at a single centre. J. Clin. Gastroenterol. 1994; 19: 11–16.
5. Goldstein D.S., Holmes C., Dendi R. et al. Orthostatic hypotension from sympathetic denervation in Parkinson's disease. Neurology 2002; 58: 1247–1255.
6. Wakabayashi K., Takahashi H. Neuropathology of autonomic nervous system in Parkinson's disease. Eur. Neurol. 1996; 38 (Suppl.2): 2–7.

Немоторные флуктуации при болезни Паркинсона

И.Г. Смоленцева, А.К. Иванов, О.С. Левин

*Российская медицинская академия последипломного образования,
Центр экстрапирамидных заболеваний Минздравсоцразвития России (Москва)*

Моторные флуктуации – практически универсальное явление у пациентов с болезнью Паркинсона, длительно принимающих леводопу, которое может развиваться уже через несколько недель после начала приема препарата. Первоначально 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 (период «включения») и периоды ослабления ее эффекта (период «выключе-

ния»). Со временем происходит 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, и между ними становится возможным выделять фазу «включения» (временной отрезок, в течение которого происходит переход от периода «выключения» к периоду «включения») и фазу «выключения» (временной отрезок, в течение которого происходит обратный переход).

Фазы «включения» и «выключения» более кратковременны, чем периоды «включения» и «выключения», и могут продолжаться от нескольких секунд до нескольких десятков минут.

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 [2-4]. Колебания немоторных симптомов возникают у большинства пациентов с моторными флуктуациями. Немоторные флуктуации можно условно разделить на 3 основные группы: вегетативные, психические и сенсорные.

Проведенное нами обследование 60 больных болезнью Паркинсона с моторными флуктуациями позволило выявить с помощью специального опросника хотя бы одно немоторное проявление у всех пациентов. При этом вегетативные флуктуации отмечены у 97%, психические – у 87%, а сенсорные – у 48% пациентов.

К наиболее частым вегетативным проявлениям флуктуаций относятся гипергидроз (48%), слюнотечение (45%), ощущения жара или холода (35%), кардиалгии, сердцебиения или тахикардии (29%), нарушение мочеиспускания, как правило, в виде учащенного мочеиспускания, 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, показано 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 либо 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 заболевание, требующее экстренной помощи (например, ишемию миокарда, бронхиальную астму 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 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 леводопы 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). У части пациентов немоторные проявления сцеплены с дискинезиями: пика дозы, периода «выключения» или двухфазными [1]. Связь немоторных симптомов с фазами действия препаратов леводопы представлена в таблице 1.

Как и в случае моторных флуктуаций, наличие немоторных флуктуаций коррелирует с тяжестью и длительностью заболевания, стадией по Хен–Яру, длительностью приема, суточной и кумулятивной дозами леводопы. При более раннем начале заболевания как моторные, так и немоторные флуктуации развиваются быстрее и оказываются более выраженными. Выраженность и численность немоторных проявлений при феномене «включения-выключения» и дискинезиях выше, чем при простых флуктуациях. У женщин вегетативные флуктуации отмечаются чаще, чем у мужчин. В целом, выраженность немоторных и моторных флуктуаций коррелирует, но при этом далеко не всегда отмечается строгое временное соответствие между моторными и немоторными проявлениями. Так, немоторные симптомы могут опережать развитие моторного ухудшения или сохраняться после уменьшения симптомов паркинсонизма. Таким образом, они могут быть более чувствительным индикатором состояния пациентов при флуктуациях.

Развитие немоторных флуктуаций может объясняться вовлечением не только базальных ганглиев, но и тесно связанных с ними лимбических, диэнцефальных, стволовых структур, лобной коры. Возможно, что пульси-

Таблица 1. 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	-	+*	+	++

*Примечание: * симптом возникает на фоне дискинезии пика дозы, ++ симптом возникает более чем у 20% больных, + симптом возникает у 5–20% больных, ± симптом возникает менее чем у 5% больных (на основе данных Gunal и соавт., Wijas и соавт. и собственных данных).*

рующая стимуляция дофаминовых рецепторов в стриатуме приводит к дисфункции других нейромедиаторных систем (норадренергической, серотонергической, 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, чем моторные флуктуации. Около трети пациентов с немоторными флуктуациями отмечают, что они в большей степени нарушают их жизнедеятельность, чем моторные флук-

туации. Среди симптомов, оказывающих особенно негативное влияние на качество жизни пациентов, болезненные синдромы, в том числе боль в брюшной полости, нарушения мочеиспускания, кардиоваскулярные нарушения, нарушения дыхания, 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 (явлении «истощения конца дозы») показаны 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 MAO В типа В (предпочтительнее расагилина), 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 (для компенсации возможного снижения эффекта возможно увеличение кратности приема, добавление амантадина или агониста дофаминовых рецепторов). Флуктуации возникающие в фазу «включения» и/или «выключения», как и двухфазные дискинезии, наиболее сложны для коррекции; как правило, они возникают на уровне низкого уровня дофамина и могут рассматриваться как гиподофаминергическое состояние. В этом случае рекомендуются меры, направленные на поддер-

жание стабильно высокого уровня дофаминергической стимуляции, в частности увеличение разовой дозы леводопы, добавление агониста дофаминовых рецепторов, ингибитора MAO В или КОМТ. Важное значение имеет максимально возможное укорочение фазового перехода, для этого могут применяться меры по оптимизации всасывания леводопы, регулярный прием препарата леводопы в растворенном виде и т.д. Важно, чтобы пациент принимал очередную дозу леводопы в период, когда еще не закончилось действие предыдущей дозы.

В том случае, когда коррекция схемы противопаркинсонической терапии не привела к нужному эффекту, возможно применение 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. Показано, что стимуляция субталамического ядра эффективно устраняет не только моторные, но и немоторные проявления флуктуаций [5].

Литература

1. Левин О.С., Смоленцева И.Г., Иванов А.К. Немоторные флуктуации при болезни Паркинсона. Неврол. журн. 2008 (в печати).
2. Gunal D.I., Nurichalichi K., Tuncer N. et al. The clinical profile of non-motor fluctuations in Parkinson's disease patients. Can. J. Neurol. Sci. 2002; 29: 61–64.
3. Hillen M.E., Sage J.I. Nonmotor fluctuations in patients with Parkinson's disease. Neurology 1996; 47: 1180–1183.
4. Wijtas T., Kaphan E., Azulay J.P. et al. Non-motor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. Neurology 2002; 59: 408–413.
5. Wijtas T., Kaphan E., ROgis J. et al. Effects of chronic subthalamic stimulation on nonmotor fluctuations in Parkinson's disease. Mov. Disord. 2007; 22: 1729–1734.