

Сателлитный симпозиум “Многогранные проявления болезни Паркинсона” (Москва, 12 сентября 2017 г.)

12 сентября 2017 г. в рамках VI Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием) состоялся сателлитный симпозиум “Многогранные проявления болезни Паркинсона”, организованный компанией ООО “Мерц Фарма”.

В первом докладе “Гиперкинезы при болезни Паркинсона” Д.В. Артемьев дал развернутую характеристику современных представлений о патофизиологии, клинической картине и возможностях лечения различных гиперкинетических проявлений идиопатического паркинсонизма. Было отмечено, что на протяжении 200 лет болезнь Паркинсона (БП) традиционно представлялась как классический пример гипокинетического двигательного расстройства в сочетании с тремором покоя. В последние два десятилетия, однако, большое внимание уделяется исследованию немоторных проявлений БП, таких как психические, вегетативные, сенсорные и диссонические расстройства. Параллельно изучаются возможности ранней диагностики БП, еще до появления типичных моторных симптомов, и обсуждается рациональная стратегия лечения ранних и продвинутых стадий заболевания. С каждым годом разворачивается всё более активная дискуссия о возможной нозологической самостоятельности дрожательной формы заболевания и стратегии ее лечения.

Тремор является одним из классических проявлений БП и был описан Джеймсом Паркинсоном еще до появления понятия “гипокинезии”; несмотря на это, он остается одним из наиболее трудных для лечения симптомов заболевания. Лишь у половины больных имеет место классический изолированный тремор покоя с хорошим откликом на

дофаминергическую терапию. У значительной части пациентов наблюдается также постуральный тремор, совпадающий или не совпадающий по частоте с основным ритмом тремора покоя. До настоящего времени однозначно не определены алгоритмы консервативного и хирургического лечения пациентов с грубым тремором, особенно в пожилом возрасте. Для выбора оптимальной лечебной тактики необходима комплексная оценка особенностей дрожательного гиперкинеза, когнитивных, аффективных и вегетативных симптомов, данных фармакологических проб, а также учет сопутствующих заболеваний.

Помимо тремора при БП может наблюдаться ряд других гиперкинетических синдромов, которые могут проявляться как на поздних, так и на самых начальных стадиях заболевания. В частности, дистонические расстройства могут быть представлены не только хорошо известными феноменами патологической установки стопы или блефароспазма, но также феноменом “замороженного” плеча, нередко возникающим даже при отсутствии достоверных признаков гипокинезии и ригидности в дистальных отделах руки. В патогенезе этого феномена ключевую роль играет дистоническое нарушение сенсомоторной интеграции, а не местные вертеброгенные, артрогенные и миогенные факторы, как это предполагалось ранее. Высокая эффективность центральных холинолитиков и препаратов с наличием холинолитического компонента в спектре действия (например, амантадина сульфат – ПК-Мерц) в купировании этой формы болевого синдрома косвенно подтверждает дистоническую природу феномена “замороженного” плеча на ранних стадиях БП. Иногда выраженные дистонические синдромы при

относительно раннем дебюте паркинсонизма могут указывать на определенные генетические варианты заболевания.

Некоторые парасомнические гиперкинетические расстройства могут наблюдаться еще на доклинических стадиях БП. При этом синдром беспокойных ног и периодические движения конечностей во сне не рассматриваются как реальные предикторы развития БП. В то же время частые эпизоды психомоторного возбуждения в фазу сна с быстрыми движениями глаз сопряжены с высоким риском развития БП или других синуклеинопатий. При выявлении этого парасомнического феномена требуется регулярный и тщательный мониторинг двигательных и когнитивных функций пациента, а также применение определенных методов нейровизуализации с целью максимально ранней диагностики и специфической терапии того или иного нейродегенеративного заболевания.

Не менее важным является обнаружение нетипичных для БП гиперкинетических синдромов, которые характерны для иных форм нейродегенеративного и вторичного паркинсонизма. В частности, выявление интенционного компонента тремора, выраженного антероколлеса или камптокормии (наклон туловища вперед), а также нерегулярного низкоамплитудного спонтанного или рефлекторного миоклонуса в дистальных отделах конечностей ("поли-мини-миоклонус") свидетельствует в пользу мультисистемной атрофии. Выраженный блефароспазм с феноменом апраксии открывания век, дистония заднешейных и ларингеальных мышц характерны для прогрессирующего надъядерного паралича. Окулогирные кризы ("судорога зрения"), спонтанные оромандибулярные гиперкинезы, акатизия на ранних стадиях заболевания могут указывать на нейролептический паркинсонизм.

Помимо тремора наиболее известным гиперкинетическим расстройством при БП являются лекарственные дискинезии. В отличие от моторных и немоторных флуктуаций они не всегда оказывают существенное влияние на повседневную активность и качество

жизни. Однако у некоторой части пациентов они носят выраженный, инвалидизирующий характер. Хорошо известно, что основным фактором риска развития тяжелых лекарственных дискинезий является прием повышенных доз препаратов леводопы, особенно у пациентов с ранним началом БП. В многочисленных исследованиях, проведенных в соответствии со стандартами доказательной медицины, было установлено, что стратегия стабильной дофаминергической стимуляции способствует существенному снижению вероятности и уменьшению тяжести подобных осложнений. Реализовать эту стратегию возможно при использовании современных агонистов дофаминовых рецепторов, позволяющих отсрочить назначение препаратов леводопы или уменьшить их дозу.

Непосредственным антидискинетическим эффектом при БП обладает амантадина сульфат (ПК-Мерц) за счет блокады глутаматных NMDA-рецепторов субталамического ядра, являющегося основным генератором лекарственных дискинезий. По существу, амантадина сульфат не имеет альтернативы при необходимости форсированного купирования дискинезий в связи с тем, что он является единственным специфическим противопаркинсоническим средством, которое может применяться не только в виде таблеток, но и в виде инфузий. Применение этого препарата для лечения леводопаиндуцированных дискинезий в качестве средства первого выбора вошло во все современные международные рекомендации по лечению БП.

На сегодняшний день, несмотря на достигнутые успехи в лечении гиперкинезов при БП, остаются открытыми вопросы об оптимальных методах коррекции гиперкинетических синдромов у отдельных категорий пациентов: с синдромом дофаминовой дисрегуляции, выраженными когнитивными нарушениями, резистентным тремором.

В докладе С.Е. Чуприной и Е.Ю. Шулеиной были представлены новые горизонты применения амантадина сульфата (ПК-Мерц) в неотложной неврологической практике, в

частности у пациентов в острейшем периоде инсульта. Проблема инсульта остается одной из краеугольных в клинической неврологии: в нашей стране число случаев инсульта ежегодно превышает 500 000, смертность от инсульта уступает лишь смертности от болезней сердца и опухолей всех локализаций, а последствия перенесенного инсульта являются ведущей причиной инвалидизации в современном обществе. До сих пор лишь менее 20% выживших после инсульта возвращаются к прежней социальной и трудовой деятельности. В связи с этим первостепенное значение имеет изучение тонких механизмов повреждения вещества мозга при острых нарушениях мозгового кровообращения (и прежде всего при ишемическом инсульте, преобладающем среди всех видов острых церебральных сосудистых катастроф), что позволит разработать и своевременно применять адекватные методы их коррекции.

В патофизиологии поражения мозга при острых нарушениях мозгового кровообращения есть определенные универсальные звенья, играющие большую роль как при первичной церебральной ишемии, так и при кровоизлиянии в мозг. К ним относится в первую очередь катастрофическая активация глутамат-кальциевого каскада (глутаматная эксайтотоксичность), включающего переполнение кальциевых депо в нейронах, дестабилизацию митохондрий, активацию каспаз и запуск программируемой гибели клеток. Весь “сценарий” инсульта и его прогноз определяются буквально несколькими первыми часами, в течение которых решающее значение приобретает активная нейропротекторная терапия, направленная на прерывание эксайтотоксических реакций. Это может способствовать уменьшению последующего нейромедиаторного дисбаланса, отека и ацидоза, сокращению зоны ишемической пенумбры, стабилизации энергетического метаболизма мозговой ткани. Заметное место здесь принадлежит препарату амантадина сульфат (ПК-Мерц), обладающему отчетливым антиэксайтотоксическим действием за счет блокады NMDA-ре-

цепторов. Немаловажно отметить, что у данной категории пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии ПК-Мерц может применяться в инфузионной форме.

В докладе был представлен обзор основных клинических исследований препарата ПК-Мерц у пациентов с острейшей стадией инсульта. Продемонстрировано, что терапия с включением ПК-Мерц как специфического мембраностабилизатора в инфузионные программы, ориентированные на целевые клинико-лабораторные показатели, позволяет в ранние сроки от момента развития инсульта добиться более выраженного регресса неврологической симптоматики. Достигаемая с помощью ПК-Мерц нормализация функционального состояния нейронов в пораженной области головного мозга подтверждается результатами электроэнцефалографического мониторинга. В контролируемых исследованиях были отмечены очевидные преимущества ПК-Мерц по сравнению с плацебо либо контрольными лекарственными средствами. Полученный в различных клиниках неотложной неврологии опыт свидетельствует о высокой эффективности и безопасности максимально ранней терапии препаратом ПК-Мерц церебральных расстройств при инсульте любого генеза.

Таким образом, терапевтический потенциал амантадина сульфата (ПК-Мерц) в современной неврологии существенно шире, чем его хорошо и давно известное противопаркинсоническое действие. Препарат может рассматриваться в качестве универсального нейропротектора при большом спектре острых и хронических заболеваний нервной системы, в механизмах которых имеет значение эксайтотоксический NMDA-опосредованный глутаматный каскад.

Завершающий доклад Е.Е. Васениной был посвящен когнитивным нарушениям при паркинсонизме. Снижение когнитивных функций при БП представляет собой гетерогенный синдром, что связано с многообразием причин, которые могут приводить к нарушению когнитивного функционирования.

Согласно одной из основных теорий, подкорковые структуры, нарушение работы которых наиболее часто ассоциировано с двигательным дефицитом, являются также стратегически важной зоной и для когнитивных функций. Истощение запасов дофамина в головке хвостатых ядер способствует снижению функциональных связей с префронтальной корой за счет нарушения дофаминергического мезокортикального пути, что приводит к феномену разобщения подкорковых зон и лобной коры. Это первичные нарушения, которые, как правило, возникают уже на начальных стадиях развития БП и характеризуются замедленностью когнитивных процессов, ментальной ригидностью, трудностью инициации и сложностью принятия решений. Параллельное вовлечение мезолимбического пути обуславливает частое сочетание с аффективными расстройствами, чаще всего с апатией и депрессией, что связано с тем же феноменом разобщения, но уже с лимбической системой. Подобный подкорково-лобный тип нарушений с дисрегуляторными и нейродинамическими изменениями не требует какой-либо дополнительной симптоматической коррекции. Определяющий этот тип снижения когнитивных функций дофаминергический нейрохимический дефицит приводит к тому, что своевременное назначение и коррекция дофаминергической терапии могут (помимо коррекции двигательных проявлений) улучшить и когнитивный статус пациента. Агонисты дофаминовых рецепторов, препараты леводопы на начальных стадиях с доказанной эффективностью улучшают показатели нейропсихологических тестов, положительно влияют на проявления апатии и депрессии у ряда больных. Необходимо отметить, что универсальность такого подхода актуальна только на начальных стадиях заболевания и не у всех пациентов. Так, у части больных гиперстимуляция мезолимбического пути, который отвечает за эмоциональное восприятие и получение удовольствия, может приводить к формированию импульсивно-компульсивных нарушений (шопоголизм, гиперсексуальность и др.).

По другой теории, в основе развития когнитивной дисфункции при БП лежит прогрессирующее дегенеративное процесса, что, согласно концепции H. Braak, приводит к вовлечению неокортекса – еще одной стратегически важной для когнитивных функций зоны. В этом случае формируется подкорково-корковый тип нарушений, когда на дисрегуляторные и нейродинамические изменения накладывается дефицит задних корковых отделов с формированием преимущественно грубых зрительно-пространственных расстройств, что опосредовано дисфункцией теменной доли. Кроме того, близость к височной доле ядра Мейнерта, центрального мессенджера холинергических систем, позволяет объяснить грубый дефицит холинергических влияний, который формируется на развернутых стадиях болезни в связи с распространением патологического процесса. В этом случае ряд дофаминергических средств может приводить к усугублению снижения когнитивных функций и способствовать развитию психотических симптомов, поскольку дофамин и ацетилхолин оказывают взаимоингибирующее влияние. Доказано, что холинергическая дисфункция помимо снижения когнитивных функций опосредует развитие галлюцинаторного синдрома, участвует в формировании нарушений сна, характеризуется более грубым вегетативным дефицитом. Таким образом, подкорково-корковый тип нарушений когнитивных функций при БП представляет собой сложный клинический синдром, включающий не только снижение когнитивных функций с грубыми зрительно-пространственными расстройствами, но и галлюцинаторный синдром, парасомнический синдром, вегетативную дисфункцию, и, по сути, очень напоминает деменцию с тельцами Леви. Естественно, коррекция подобных нарушений должна сводиться к пересмотру дофаминергической терапии с исключением препаратов с наиболее высоким риском развития когнитивной дисфункции и психозов (преимущественно агонистов дофаминовых рецепторов), с предпочтительным

назначением препаратов леводопы в минимально эффективной дозе, а также с добавлением к схеме терапии средств симптоматической коррекции.

К средствам базисной терапии выраженных когнитивных нарушений можно отнести две группы препаратов: ингибиторы холинэстеразы, которые преимущественно обеспечивают усиление холинергических нейротрансмиттерных систем, а также модулятор глутаматных рецепторов NMDA-типа мемантин. Эффективность средств, которые действуют на уровне модуляции глутаматергической передачи, обусловлена тем, что глутамат как важнейший активирующий нейротрансмиттер центральной нервной системы необходим в процессах обучения, внимания и памяти. В то же время избыточный синтез глутамата может приводить к эксайтотоксичности – одному из основных патогенетических механизмов большинства нейродегенеративных заболеваний. Таким образом, модуляция глутаматергической передачи с помощью блокатора NMDA-рецепторов Акатинола Мемантина позволяет при сохранении положительного действия глутамата на когнитивные функции снижать риск его негативных влияний, опосредуя как симптоматический эффект, так и возможный нейропротекторный потенциал.

Прием Акатинола Мемантина доказательно уменьшает риск развития флуктуаций, колебаний уровня внимания, которые у части больных за счет эпизодов резкого ухудшения состояния могут способствовать падениям, травматизации и в целом повышать риск летального исхода. Дополнительный эффект мемантина, связанный со стимуляцией дофаминергических влияний на префронтальную кору, с одной стороны, может оказывать положительный эффект у пациентов с подкорково-лобным типом нарушений, улучшать функции внимания и мышления, а с другой стороны, требовать более медленного титрования препарата на поздних стадиях болезни. Так, шаг титрования на 5 мг до достижения дозы 20 мг должен осуществляться с периодичностью 1 раз в 2–4 нед по переносимости, а не каждую неделю, как принято при лечении других типов деменции. Частое сочетание БП с деменцией, характеризующейся отложением амилоида (альцгеймеровскими изменениями, которые выявляются при проведении позитронно-эмиссионной томографии и опосредуют развитие “амнестического” типа деменции при БП), делает базисную противодementную терапию, в частности назначение Акатинола Мемантина, средством выбора для симптоматической коррекции когнитивных нарушений.