

Проблема немоторных симптомов при болезни Паркинсона и влияние дофаминергической терапии на их коррекцию

Н.Н. Шипилова, к.м.н. Н.В. Титова, профессор Е.А. Катунина

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Болезнь Паркинсона (БП) — одно из наиболее частых нейродегенеративных заболеваний, представляющая собой мультинейротрансмиссионное расстройство с вовлечением как дофаминовой системы, так и недофаминергических механизмов. Клинически это выражается в появлении немоторных симптомов, которые возникают еще в продромальный период до первых двигательных признаков и сопровождают пациента вплоть до поздней стадии болезни, оказывая большее влияние на качество жизни, чем двигательные проявления БП. В статье рассматриваются особенности немоторных проявлений БП: когнитивные расстройства, тревога, депрессия, апатия, повышенная дневная сонливость, поведенческие расстройства (гиперсексуальность, патологическое переедание, безудержное чрезмерное совершение покупок, игромания, пандинг и дофаминовый дизрегуляторный синдром). Приведены данные о частоте встречаемости, патогенезе, клинических особенностях, факторах риска и некоторых аспектах лечения немоторных симптомов. Важное внимание уделено рассмотрению проблемы импульсивно-компульсивных расстройств (ИКР). Высокую частоту распространения этого синдрома связывают с назначением агонистов дофаминовых рецепторов, а также их комбинации с леводопой. Приведены данные собственного исследования частоты развития ИКР у больных с БП и влияния агонистов дофаминовых рецепторов на развитие этого синдрома.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, агонисты дофаминовых рецепторов, немоторные симптомы болезни Паркинсона, повышенная дневная сонливость, когнитивные нарушения, тревога, депрессия, апатия, импульсивно-компульсивные расстройства.

Для цитирования: Шипилова Н.Н., Титова Н.В., Катунина Е.А. Проблема немоторных симптомов при болезни Паркинсона и влияние дофаминергической терапии на их коррекцию // РМЖ. 2018. № 4(II). С. 85–90.

ABSTRACT

The problem of non-motor symptoms of Parkinson's disease and the effect of dopaminergic therapy on their correction
Shipilova N.N., Titova N.V., Katunina E.A.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Parkinson's disease is one of the most frequent neurodegenerative disorders, it is a multi-neurotransmitter dysfunction involving both the dopamine system and nondopaminergic mechanisms. It is clinically manifested in the appearance of non-motor symptoms that occur even in the prodromal period, prior to the first motor signs, and accompany each patient until the late stage of the disease, having a greater influence on the quality of life than the motor manifestations of Parkinson's disease. The article is devoted to the features of non-motor manifestations of Parkinson's disease. The following non-motor manifestations are considered in detail: cognitive disorders, anxiety, depression, apathy, excessive daytime sleepiness, behavioral disorders (hypersexuality, pathological overeating, addictive shopping, game addiction, punning and dopamine dysregulation syndrome). Data on incidence rate, pathogenesis, clinical features, risk factors and some aspects of treatment of non-motor symptoms are given. Important attention is paid to the problem of impulse-compulsive disorders. The high incidence of this syndrome is associated with the administration of dopamine receptor agonists, as well as their combination with levodopa. The authors present the data of their own research, devoted to the incidence rate of impulsive-compulsive disorders in patients with Parkinson's disease, their peculiarities, as well as the effect of dopamine receptor agonists on the development of this syndrome.

Key words: Parkinson's disease, dopamine receptor agonists, non-motor symptoms of Parkinson's disease, excessive daytime sleepiness, cognitive impairment, anxiety, depression, apathy, impulsive-compulsive disorders.

For citation: Shipilova N.N., Titova N.V., Katunina E.A. The problem of non-motor symptoms of Parkinson's disease and the effect of dopaminergic therapy on their correction // RMJ. 2018. № 4(II). P. 85–90.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) — одно из наиболее частых нейродегенеративных заболеваний. Его распространенность составляет в среднем 200 больных на 100 000 населения [1]. В настоящее время доказано, что БП является мультиорганным заболеванием с вовлечением в патологический

процесс не только головного мозга, но и периферической нервной системы, а также других органов (сердце, желудочно-кишечный тракт, мочевыделительная система, кожа). С биохимической точки зрения БП нужно рассматривать как мультинейротрансмиссионное расстройство, при котором вовлечение недофаминергических механизмов

может быть представлено в значительно большей степени, чем дисфункция системы дофамина [2, 3]. Клинически это выражается в появлении немоторных симптомов (НМС), которые возникают еще в продромальный период до первых двигательных признаков, сопровождают пациента с БП вплоть до поздней стадии [4] и оказывают большее влияние на качество жизни, чем двигательные проявления [5]. Современная классификация НМС [6] делит их на 4 вида:

- 1) дофаминергической или частично дофаминергической природы (депрессия; апатия; ранняя когнитивная дисфункция; боль в периоде «выключения» и некоторые аспекты центральной боли; нарушение цветного зрения; галлюцинации; чувствительные, когнитивные и вегетативные симптомы немоторных флуктуаций; синдром беспокойных ног);
- 2) недофаминергической природы (возможно некоторое дофаминергическое влияние) (тревога; дизавтономия; гипосмия; деменция; утомляемость; нарушение сна (в REM-фазе, повышенная дневная сонливость, инсомния));
- 3) связанные с лекарственной терапией (назначение/отмена) или коморбидными состояниями (галлюцинации, делирий, бред, другие проявления психоза; импульсивно-компульсивные расстройства; синдром отмены агонистов дофаминовых рецепторов; немоторные флуктуации; синдром паркинсонизма — гиперпирексия);
- 4) генетически детерминированные (например, деменция или умеренное когнитивное расстройство (УКР) при БП с мутацией в гене глюкоцереброзидазы (GBA); депрессия и нарушения сна при БП с мутацией в гене LRRK2 и др.).

Взаимоотношения дофаминергической терапии, в частности агонистов дофаминовых рецепторов (АДР), и НМС достаточно сложны. С одной стороны, эти препараты могут использоваться для коррекции НМС (депрессии, апатии, утомляемости, немоторных флуктуаций), а с другой — они же могут провоцировать и усугублять проявления НМС (галлюцинации, повышенную дневную сонливость, импульсивно-компульсивные расстройства). Ниже рассмотрен ряд НМС при БП (когнитивные, эмоционально-аффективные, повышенная дневная сонливость, поведенческие нарушения) через призму современных знаний о возможных влияниях АДР на эти проявления.

Когнитивные нарушения

Когнитивные нарушения (КН) являются неотъемлемой частью клинической картины БП. Появление КН всегда сопровождается ухудшением состояния, снижением качества жизни пациента, повышением нагрузки на ухаживающих лиц и возрастанием стоимости лечения [7]. КН могут выявляться на всех стадиях заболевания, в т. ч. на самых ранних, до развития двигательных симптомов. Распространенность УКР составляет 20–60%, деменции — 75–90%, при этом у 15–20% пациентов УКР выявляются до появления моторных симптомов [8]. Приблизительно у 10% пациентов деменция диагностируется в первые 3 года заболевания, у 46% — через 10 лет, у 83% — через 20 лет [9, 10]. У большинства пациентов с БП когнитивные функции прогрессивно ухудшаются, и после установления диагноза деменция развивается в течение 3-х лет при УКР и в течение 5 лет без УКР [11].

Характер КН может меняться в зависимости от стадии заболевания. На ранних стадиях преобладают нарушения регуляторных и нейродинамических функций, что обусловлено первичным вовлечением в нейродегенеративный процесс вентрального стриатума, имеющего дофаминергические проекции в сенсомоторную кору и лимбическую систему [12]. Заместительная дофаминергическая терапия способна улучшить нейродинамические и регуляторные функции, и в состоянии «включения» пациенты намного лучше справляются с тестами на внимание с ограничением времени выполнения и многоэтапностью действий. Подобные изменения подтверждаются морфометрическими исследованиями, выявляющими изменения объема хвостатого ядра и скорлупы на самых ранних стадиях заболевания [13]. Развитие деменции при БП сопряжено с утяжелением регуляторных расстройств (которые напрямую не коррелируют с развитием деменции), а также присоединением зрительно-пространственных нарушений, семантической афазии, нарушений памяти, т. е. с вовлечением задних отделов коры. Наиболее важными предикторами деменции в течение 3–5 лет являются ошибки при выполнении теста копирования пятиугольников и уменьшение семантической речевой активности [10].

Распространение нейродегенеративного процесса на корковые отделы при БП с деменцией связано как с нарастанием синуклеинопатии и увеличением количества телец Леви [14, 15], так и присоединением альцгеймеровских изменений (сенильные бляшки, нейрофибриллярные клубочки), которые выявляются у 50% больных [16, 17].

Развитие КН при БП, так же как и других немоторных симптомов, связывают не только с дофаминергической патологией, но и с вовлечением холинергической, норадренергической, серотонинергической систем. В гистологических посмертных исследованиях выявлено снижение уровня ацетилхолина в лобных долях на 35% у недементных больных и на 65% у пациентов с деменцией. Выраженные изменения уровня ацетилхолина отмечаются в гиппокампе [18, 19]. Кроме ацетилхолина, уменьшается концентрация серотонина и норадреналина в коре. Недавние исследования показали, что у некоторых пациентов на фоне терапии ингибитором обратного захвата норадреналина — атомоксетином, а также ингибитором обратного захвата серотонина — циталопрамом отмечалось улучшение внимания, уменьшение поведенческих расстройств [20]. Вероятно, при БП имеет место гетерогенность вовлечения различных структур и функциональных нарушений, что определяет индивидуальный профиль когнитивной дисфункции у каждого конкретного пациента.

Определенную роль в развитии КН при БП играют генетические мутации, в частности мутация в гене COMT (Val 158 Met) [21], GBA [22], гене аполипопротеина E (APOE), а также в гене тау-протеина MAPP [23]. Клинические исследования показали, что когнитивные нарушения чаще развиваются у больных с акинетико-ригидными формами заболевания, расстройством обоняния, депрессией, нарушением поведения в фазе быстрого сна [23]. Появление зрительных галлюцинаций свидетельствует о прогрессировании когнитивных расстройств [8]. Позитивное влияние на когнитивную сферу, в частности на скорость реакции, концентрацию внимания, гибкость мышления, память, отмечено практически у всех агонистов дофаминовых рецепторов. Пирибедил, имеющий дополнительное влияние на норадренергическую сферу, может дополнительно корректировать УКР при БП.

ДЕПРЕССИЯ И ТРЕВОГА

Тревожные и депрессивные расстройства также появляются начиная с премоторной фазы заболевания. Тревожные черты входят в структуру преморбидной «паркинсонической» личности, а депрессия и лечение антидепрессантами ассоциированы с увеличением риска БП (отношение шансов 1,8–2,4) [24, 25]. Депрессивные симптомы присутствуют примерно у 20–30% пациентов с БП [26], но этот показатель в разных исследованиях варьирует от 2,7 до 90% [27]. Reijnders et al. в своей работе показали, что распространенность большого депрессивного расстройства составляла 17%, малой депрессии — 22% и дистимии — 13% [27]. Тревога при БП может проявляться паническими атаками, фобиями или генерализованным тревожным расстройством [28]. Опубликованные показатели распространенности тревоги варьируют от 25 до 52% [29]. Хотя тревога часто сопутствует депрессии [30], она может возникать и самостоятельно. Показано, что тревога оказывает более выраженное влияние на качество жизни пациентов с БП, чем сама депрессия [31, 32]. Тем не менее депрессия и тревога недостаточно распознаются при БП в повседневной клинической практике и не диагностируются у 50% пациентов [33].

В исследовании PROMS-PD было предложено классифицировать пациентов с БП в соответствии с нейропсихическими проявлениями на 4 клинических фенотипа: 1) тревожно-депрессивный, 2) преимущественно депрессивный, 3) преимущественно тревожный и 4) без депрессии и тревоги. Исследования показали, что фенотип с депрессией был связан с более выраженными аксиальными двигательными симптомами, тогда как тревога чаще встречалась у пациентов с моторными флуктуациями, а также с более ранним возрастом дебюта БП (моложе 55 лет). При этом когнитивные нарушения у пациента являлись предиктором депрессии, но не тревоги [34, 35]. В другом проспективном исследовании депрессия, инсомния, дизавтономия и когнитивные нарушения были факторами, ассоциированными с более высоким баллом по шкале тревоги HADS-A [36].

Как и эндогенная депрессия, депрессия при БП связана с нарушением функционирования дофаминергической, норадренергической и серотонинергической систем мозга, что подтверждается методами функциональной нейровизуализации [37, 38], и входит в структуру описанных серотонинергического и норадренергического немоторного подтипа БП [3]. Генетические исследования показали, что депрессия чаще встречается среди носителей мутации Gly2019Ser в гене LRRK2 [39] и более выражена у носителей мутации GBA [40].

Доказательная база по лечению депрессии и тревоги при БП недостаточна. Сообщается об эффективности трициклических антидепрессантов (дезипрамина и нортриптилина), ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксина) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) (циталопрама, сертралина и пароксетина) [41]. Также есть данные о том, что агонисты дофаминовых рецепторов уменьшают депрессию по сравнению с плацебо, в частности прамипексол [42] и ротигодин [43]. Поскольку депрессия и тревога могут быть проявлением немоторных флуктуаций, предполагается, что АДР, в частности пирибедил, положительно влияют на моторные флуктуации и симптомы депрессии и тревоги.

ВЕРНИТЕ ТОЧНОСТЬ ДВИЖЕНИЯМ



ДОКАЗАННЫЙ ЭФФЕКТ В ОТНОШЕНИИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА:

- ✓ **Тремор**
- ✓ **Гипокинезия**
- ✓ **Ригидность**



Reg. номер: П N015516/01

Монотерапия

в день от 3-х до 5 таблеток

В комбинации с леводопой

в день 3 таблетки

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПРОНОРАН

Состав*: Проноран 50 мг, таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые оболочкой. Одна таблетка содержит пирибедил 50 мг. **Показания к применению***: Вспомогательная симптоматическая терапия при хроническом нарушении когнитивной функции и нейрокогнитивном дефиците в процессе старения (расстройства внимания, памяти и т. д.); болезнь Паркинсона: монотерапия (при формах, преимущественно включающих тремор); в составе комбинированной терапии с леводопой как на начальных, так и на более поздних стадиях заболевания, особенно при формах, включающих тремор; в качестве вспомогательной симптоматической терапии при перемежающейся хромоте, возникающей вследствие облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей (2-я стадия по классификации Leriche и Fontaine); терапия симптомов офтальмологических заболеваний ишемического генеза [снижение остроты зрения, сужение поля зрения, снижение контрастности цветов и др.]. **Способ применения и дозы***: Внутрь. Таблетку следует принимать после еды, запивать половинной стаканом воды, не разжевывая. При подборе дозы в случае ее увеличения рекомендуется титровать дозу, постепенно увеличивая ее на одну таблетку (50 мг) каждые две недели. **Противопоказания***: Повышенная индивидуальная чувствительность к пирибедилу и/или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата; коллаген; острый инфаркт миокарда; совместный прием с нейролептиками (кроме клоzapина); детский возраст до 18 лет. **Особые указания***: На фоне приема пирибедила иногда внезапно возникает состояние сильной сонливости вплоть до внезапного засыпания. При возникновении подобных реакций необходимо рассмотреть вопрос о снижении дозы пирибедила или прекращении терапии данным препаратом. Следует учитывать риск падений, которые могут быть вызваны внезапным засыпанием, гипотензией или спутанностью сознания. Пациенты и их опекуны должны быть предупреждены о возможных симптомах расстройства поведения (склонность к азартным играм, усиление либидо и гиперсексуальность, навязчивое желание делать покупки и compulsивное переключение) при приеме препарата. При возникновении подобных симптомов необходимо рассмотреть вопрос о снижении дозы или постепенном прекращении терапии препаратом. Краситель гуаниновый, входящий в состав препарата, у некоторых пациентов повышает риск развития аллергической реакции. В связи с тем, что в состав препарата входит сахароза, пациентам с непереносимостью фруктозы, глюкозы или галактозы, а также пациентам с дефицитом суфороксиомалазы препарат принимать не рекомендуется. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия***: Препараты, содержащие леводопу (за исключением клоzapина). Не рекомендуется: тетрациклин, алкоголь и лекарственные средства, обладающие седативным действием. **Фертильность***. **Беременность***. **Период кормления грудью***: Препарат не должен применяться. **Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работу, требующую высокой скорости психомоторных реакций***: Пациентам, имевшим эпизоды сильной сонливости и/или внезапного засыпания во время терапии пирибедилом, следует воздержаться от управления транспортными средствами и оборудованием, требующим высокой степени внимания, до исчезновения данных реакций. **Побочное действие***: Часто: незначительные желудочно-кишечные симптомы (тошнота, рвота, метеоризм), психические расстройства, такие как спутанность сознания, галлюцинации, возбуждение или головокружение, сонливость. Нечасто: гипотензия, ортостатическая гипотензия с потерей сознания или недомоганием или слабостью артериальной давности. Крайне редко: выраженная сонливость в дневное время суток вплоть до внезапного засыпания. Неустойчивой частоты: склонность к азартным играм, усиление либидо и гиперсексуальность, навязчивое желание делать покупки и compulsивное переключение. **Передозировка***. **Свойства***: Пирибедил является агонистом дофаминергических рецепторов. Проникает в кровяток головного мозга, где связывается с дофаминергическими рецепторами головного мозга. **Форма выпуска***: Таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые оболочкой, по 50 мг. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1 блистеру с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. Представляет АО «Лаборатории Сервье» (Франция). 115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3, тел. (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01. www.servier.ru. Регистрационный номер: П-15516/01

* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

Апатия

Апатия — это поведенческий синдром, который характеризуется снижением интереса, эмоций и мотиваций и не связан со снижением уровня сознания, когнитивными или эмоциональными нарушениями [44]. Апатия является распространенным нейропсихическим симптомом БП, и ее частота оценивается на уровне 25% у *de novo* пациентов с БП на ранней стадии [45–47] с увеличением до 40% у пациентов без деменции после 5–10-летнего периода заболевания [48] и до 60% у пациентов с деменцией [49]. Клинически апатия часто не распознается, поскольку она может сосуществовать с депрессией и деменцией при БП, однако может возникать независимо от них как отдельный и самостоятельный немоторный симптом [50, 51].

Описаны подтипы апатии, в зависимости от лежащей в их основе дофаминергической или холинергической дисфункции. Апатия входит в структуру холинергического немоторного подтипа БП [3, 52].

Для изучения возможности коррекции апатии с помощью АДР проведено несколько исследований с разными препаратами. Положительный эффект пирибедила показан в 12-недельном проспективном плацебо-контролируемом рандомизированном двойном слепом исследовании у пациентов с развившейся после проведения глубокой стимуляции (DBS) субталамического ядра апатией. В группе пирибедила отмечено значимое увеличение балла по шкале Startstein Apathy Scale (на 34,6%) в сравнении с группой, получающей плацебо, где этот показатель улучшился только на 3,2% ($p=0,015$) [53]. В отношении других АДР (ропинирола, прамипексола, ротиготина) также получены положительные результаты в открытых исследованиях [43, 54, 55]. Вовлечение холинергических механизмов в развитие апатии может подтверждаться уменьшением этого симптома на фоне 6-месячного использования ингибитора ацетилхолинэстеразы ривастигмина (9,5 мг/сут) по шкале апатии Lille Apathy Rating Scale (LARS) [56].

Использование антидепрессантов для коррекции апатии при БП противоречиво. Описаны случаи апатии после DBS, резистентной к антидепрессантам. С одной стороны, прием СИОЗС может приводить к усилению апатии при БП, с другой — имеются данные по улучшению мотивации у пожилых пациентов с БП и депрессией на фоне приема ингибитора обратного захвата норадреналина и дофамина бупропиона [57].

Повышенная дневная сонливость

Повышенная дневная сонливость (ПДС) (нарушение бодрствования в пассивном состоянии, иногда в период активности) — характерная жалоба и важный фактор снижения качества жизни при БП [58]. В исследовании М. А. Brodsky ПДС встречалась у 76% больных с БП и у 47% возрастного контроля ($p<0,05$) [59]. По данным других исследований, распространенность ПДС среди больных с БП колеблется в диапазоне 17–49% [60–62]. При БП ПДС может быть как первичной, так и вторичной. Первичная ПДС обусловлена повреждением стволовых и подкорковых структур, участвующих в регуляции сна и циркадных ритмов. Вторичная — может быть связана с нарушениями ночного сна, апноэ во сне, хронической усталостью, постпрандиальной гипотензией, приемом снотворных, седативных, антигистаминных и ряда других препаратов, а также заместительной дофаминергической терапией [63].

У 30% больных с БП повышенная дневная сонливость может сопровождаться эпизодами внезапного засыпания [64, 65]. Впервые приступы внезапной дневной сонливости были описаны на фоне применения неэрголиновых АДР, а затем на фоне использования других агонистов и леводопы [66]. В исследовании М. Merino-Andreu et al. было показано, что 38% пациентов не замечали краткосрочного эпизода наступления сна, несмотря на полисомнографические признаки сна. Важно отметить, что у этих пациентов отмечался более низкий балл по шкале Эпворта [67], что повышает риск дорожно-транспортных происшествий, а также внезапных падений [68]. ПДС также встречается у пациентов с только что установленным диагнозом БП, еще не получающих противопаркинсонического лечения, и на стадии «домоторных» проявлений [69, 70].

В целом ряде исследований предпринимались попытки выявить корреляционные связи между ПДС и клиническими особенностями БП. В одних исследованиях была выявлена связь ПДС с длительностью и стадией/тяжестью БП, степенью когнитивных расстройств [60, 71], в других — эта связь не подтверждалась [59, 72, 73]. Несмотря на то что ПДС — это частый атрибут фрагментированного сна, во многих эпидемиологических исследованиях не было выявлено связи между тяжестью ПДС и продолжительностью и качеством ночного сна, ночными апноэ, синдромом беспокойных ног [72, 73].

В развитии ПДС играет роль дегенерация как дофаминергических, так и недофаминергических систем. У пациентов с БП и ПДС с помощью DAT-Scan и позитронно-эмиссионной томографии выявлено снижение активности маркера дофамина в стриатуме, скорлупе, хвостом ядра [74], снижение количества D3-рецепторов в гипоталамусе [75], снижение серотонинергической активности в гипоталамусе, вентральном стриатуме, ядрах шва и таламусе [76]. Кроме того, с выраженностью дневной сонливости и латентностью сна, по данным полисомнографии, коррелируют уровень гипокретина (пробуждающего гормона гипоталамуса) в ликворе и численность гипокретинпродуцирующих нейронов [77]. Наибольшее снижение уровня гипокретина наблюдается у больных с приступами внезапной дневной сонливости [78].

Ятрогенное действие АДР на ПДС было подтверждено неоднократно [79], хотя негативный эффект АДР в отношении приступов внезапного засыпания не зависит от дозы и длительности их приема [80]. В отдельных исследованиях отмечалось более значимое влияние на сонливость у АДР пролонгированного действия [81]. По данным метаанализа, распространенность приступов внезапной дневной сонливости у пациентов, получающих АДР, составила 6,6% [82].

Результаты недавно опубликованного 8-недельного многоцентрового рандомизированного исследования с активным контролем показали преимущество пирибедила перед другими АДР в отношении ПДС. Пациенты, находящиеся не менее 4-х нед. на стабильной дозе прамипексола/ропинирола, были рандомизированы либо в группу, продолжающую лечение прамипексолом/ропиниролом, либо в группу пирибедила, с коррекцией дозы пирибедила для достижения сопоставимости эффекта на моторные симптомы. Результаты исследования показали, что медиана снижения баллов по шкале сонливости Эпворта при лечении пирибедилом была в 2 раза больше, чем при лечении прамипексолом и ропиниролом [83]. Сравнительный анализ влияния на когнитивные функции, в частности на внимание,

не выявил различий между группами. Не выявлено различий также по шкале UPDRS, что показало сопоставимость эффекта пирибедила при использовании его в эквивалентной дозировке. Благоприятный профиль пирибедила в отношении ПДС, вероятно, объясняется особенностями фармакологического спектра препарата и его сродством не только к дофаминергическим D1-, D2-рецепторам, но и антагонистическим действием в отношении альфа2-адрено-рецепторов, что уравнивает эффект дофамина и стимулирует активность норадреналина [84, 85].

ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

Импульсивно-компульсивные расстройства (ИКР) и ассоциированные с ними иные расстройства — это неспособность управлять импульсом, возбуждением или искушением к выполнению действий, которые могут быть вредными для самого пациента или окружающих, сопровождаются стрессом, нарушением социальных и профессиональных связей [86, 87]. Такие расстройства часто остаются нераспознанными, становясь очевидными только тогда, когда начинают наносить невосполнимый вред жизни пациентов и их семей [88].

Наиболее часто встречающиеся ИКР — гиперсексуальность, патологическое переедание, безудержное чрезмерное совершение покупок, игромания, пандинг (повторяющиеся бесцельные стереотипные действия) и дофаминовый дисрегуляторный синдром (ДДС) — чрезмерный неконтролируемый прием высоких доз противопаркинсонических препаратов, преимущественно короткого действия. Пациенты, как правило, испытывают внутреннее напряжение перед началом развития ИКР, их попытки контролировать свои мысли и поведение безуспешны, отнимают много времени и мешают профессиональной и социальной деятельности, приводят к удручающим последствиям — разводу, банкротству, лишению свободы, попыткам суицида, финансовым потерям.

Нарушения импульсного контроля довольно трудно распознать клинически, и они остаются невыявленными. Пациентам не хватает понимания того, что импульсивность находится в пределах норм человеческого поведения за исключением необычной степени ее проявления [89].

Частота развития ИКР при БП варьирует в широких пределах (от 3,5 до 42,8%) [90–95]. Вероятнее всего, эти различия связаны с различием в схемах и методах оценки данных расстройств, разным социокультурным уровнем жизни больных [96]. В общей популяции распространенность данных расстройств чрезвычайно мала [97, 98].

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В проведенном нами наблюдательном одноцентровом исследовании, включившем 103 пациента с впервые выявленной БП и не получавших ранее дофаминергической терапии, только у 2-х человек были выявлены ИКР (пандинг и пандинг+переедание), что составляет 0,02% от общего количества пациентов *de novo*.

Суммарно же из 386 опрошенных пациентов с БП (по краткому и полному опросникам QUIP-Full и QUIP-Short) разнообразные симптомы нарушений импульсивного контроля (НИК) были выявлены у 78 человек, что составило 20,2% от общего числа обследованных. Такая частота встречаемости ИКР при БП согласуется с данными последних зарубежных исследований [99].

Из 386 обследованных больных компульсивный шопинг был выявлен у 23 (5,95%), патологическая игромания — у 13 (3,37%), патологическое переедание — у 40 (10,36%), гиперсексуальность — у 18 (4,66%), пандинг/хоббизм/пандинг+хоббизм — у 37 (9,6%) и ДДС — у 6 (1,55%).

При этом из 78 пациентов, по результатам опросников QUIP-Short и QUIP-Full, изолированные поведенческие расстройства имели 41 человек (52,6%), сочетанные ИКР — 37 (47,4%). Из 37 пациентов сочетание 2-х ИКР имели 21 (56,8%) человек, сочетание 3-х ИКР — 10 (27%), сочетание 4-х ИКР — 1 (2,7%), сочетание 5 ИКР — 5 (13,5%) человек. Сочетание всех 6 ИКР не было выявлено ни у одного пациента (рис. 1).

Наиболее частыми парными сочетаниями были шопинг+переедание, шопинг+пандинг, гиперсексуальность+пандинг (по 19% среди всех возможных парных комбинаций ИКР).

Высокую частоту встречаемости НИК связывают с широкой распространенностью АДР при лечении БП [89, 100]. В настоящее время АДР рассматривают в качестве важнейшего фактора риска ИКР [86, 90, 101, 102]. В некоторых исследованиях сообщается об ассоциации развития данных расстройств с приемом высоких доз леводопы [90, 103], ингибиторов МАО-В [101], амантадина [102]. Помимо АДР, к факторам риска развития ИКР относят мужской пол, молодой возраст, раннее начало развития БП, наличие в анамнезе НИК, злоупотребления психоактивными веществами, биполярного расстройства, игромании, депрессии, курения, нахождение не в браке [90, 94, 97, 104–109].

Сравнительный анализ, проведенный в нашем исследовании, показал, что среди неэрогиновых АДР с немедленным высвобождением ИКР чаще возникали у пациентов, принимающих прамипексол (40,8%), чем у пациентов, принимающих пирибедил (26,5%). У 14,3% пациентов ИКР развивались без приема АДР. При приеме пирибедила не выявлено ни одного случая развития игромании, гиперсексуальности и ДДС. Частота развития ИКР при приеме различных АДР показана на рис. 2.

Патологическое переедание и пандинг чаще всего развиваются при приеме пирибедила, шопингомания — при приеме прамипексола, гиперсексуальность, игромания

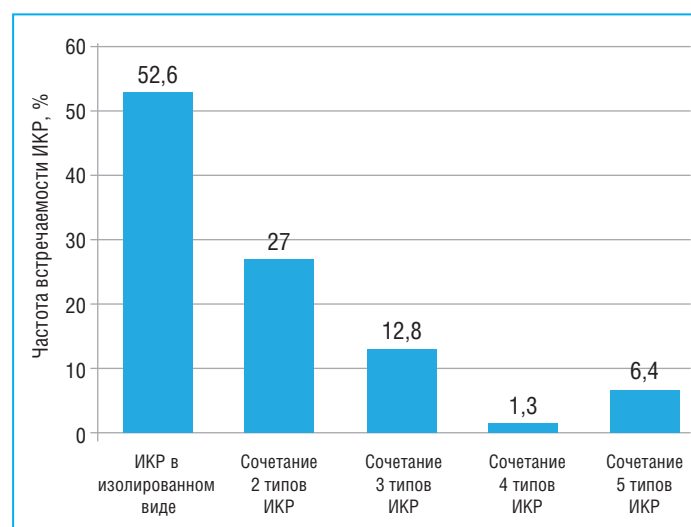


Рис. 1. Встречаемость ИКР в изолированном виде и в комбинациях у пациентов с БП

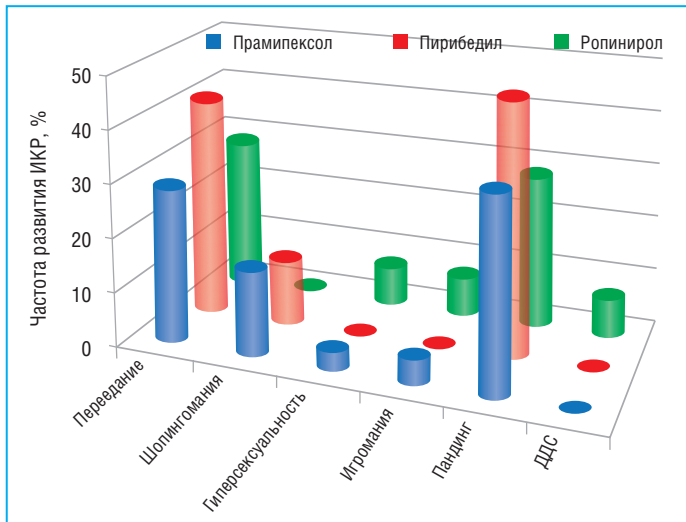


Рис. 2. Частота развития различных типов ИКР на фоне приема АДР

и ДДС — при приеме ропинирола. При этом статистически значимых различий между группами пациентов с ИКР ($n=49$) и без ИКР ($n=36$), связанных со средней суточной эквивалентной дозой леводопы и продолжительностью дофаминергической терапии, не выявлено ($p \geq 0,05$).

К настоящему времени данные о лечении поведенческих расстройств довольно противоречивы. В клинических исследованиях неоднократно показывалось, что ИКР могут регрессировать или полностью исчезать при смене/отмене АДР [110, 111]. Единичные исследования указывают на положительный терапевтический

эффект в отношении данных расстройств у препаратов СИОЗС, антипсихотических препаратов, противосудорожных лекарственных средств, антагонистов опиоидных рецепторов [112, 113].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Немоторные симптомы являются важной частью клинической картины БП. Их диагностика и коррекция, начиная с самых ранних стадий болезни, чрезвычайно важна и может оказать существенное влияние на качество жизни пациентов. Назначение противопаркинсонической терапии, в частности АДР, может модифицировать проявления немоторных симптомов как корригируя их, так и провоцируя или усугубляя имеющиеся. Индивидуальные особенности действия АДР на немоторные симптомы необходимо учитывать при их назначении в зависимости от клинических особенностей заболевания у каждого конкретного пациента.

Литература

1. Alves G., Forsaa E.B., Pedersen K.F. et al. Epidemiology of Parkinson's disease // J. Neurol. 2008. Vol. 255 (5). P. 18–32.
2. Jellinger K. Neuropathobiology of non-motor symptoms in Parkinson disease // J Neural Transm (Vienna). 2015. Vol. 122. P. 1429–1440.
3. Титова Н. В., Чаудури К. Р. Немоторные симптомы болезни Паркинсона: подводная часть айсберга // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2017. Vol. 11 (4). P. 5–18 [Titova N.V., Chaudhuri K.R. Nemotornye simptomu bolezni Parkinsona: podvodnaya chast' aisberga // Annaluy klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii. 2017. Vol. 11 (4). P. 5–18 (in Russian)].
4. Titova N., Padmakumar C., Lewis S.J.G., Chaudhuri K.R. Parkinson's: a syndrome rather than a disease? // Journal of Neural Transmission. 2016. Vol. 124 (8). P. 907–914.
5. Hinnell C., Chaudhuri K.R. The Effect of Non-motor Symptoms on Quality of Life in Parkinson's Disease // European Neurological Review. 2009. Vol. 4 (2). P. 29–33.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ»

Журнал «РМЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.

2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.

3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.

4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт – Times New Roman, размер шрифта – 12, объем статей – до 10 страниц (до 24000 знаков).

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно ГОСТ Р 7.0.5.-2008. Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru