

Хвороба Паркінсона: рекомендації щодо лікування

Хвороба Паркінсона — тяжке неврологічне захворювання, поширене серед осіб середнього та похилого віку, для якого, як правило, характерні загальмованість рухів, тремор (тремтіння спокою), порушення рефлексів. До вашої уваги представлено огляд статті авторів J. Young and M. Mendoza щодо ведення пацієнтів із хворобою Паркінсона «Parkinson's disease: a treatment guide», опублікованої в журналі *The Journal of Family Practice* (2018; 67 (5): 276–286).

Залежно від вираженості симптомів, хвороба Паркінсона (ХП) може бути досить складним станом щодо надання допомоги особам із цим діагнозом. У пацієнтів із порушеннями рухової активності можуть проявлятися та варіювати різноманітні симптоми: від добре відомого тремору, брадикінезії та проблем із щоденною активністю (з одяганням та керуванням автомобілем) до неспецифічних симптомів, таких як біль, втома, гіпосмія та еректильна дисфункція (Kalia and Lang, 2015; Lees et al., 2009; Todorova et al., 2014). Незважаючи на рекомендації Управління з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA) щодо вибору препаратів першої, другої чи третьої лінії лікування згаданої патології, а також доцільності призначення допамінергічних засобів чи додаткової терапії для втамування вторинних симптомів, залишається ще багато запитань та непорозумінь.

Представлений авторами покровоковий підхід щодо ведення пацієнтів із ХП включає нові види терапії та дає змогу лікареві впевнено й ефективно надавати належну допомогу пацієнтам із ХП самостійно або за незначних консультацій із вузькими спеціалістами.

Сімейний анамнез

Нині на ХП страждає до 1 % населення віком від 40 років. Поширеність цього захворювання зростає з віком, сягаючи значного рівня в популяції осіб від 60 років, серед яких значною мірою переважають пацієнти чоловічої статі (Pringsheim et al., 2014). Зокрема, до підвищення ризику ХП призводять численні чинники. Так, найвагомішим агентом розвитку вказаної патології є наявність членів родини, особливо першого рівня споріднення, із ХП чи тремором в анамнезі (Noyce et al., 2012). Численні травми головного мозку з або без втрати свідомості також є чинником ризику розвитку ХП, до того ж із кожним повторним таким травмуванням він лише зростає (Dick et al., 2007). До причин розвитку хвороби також належать: вплив пестицидів, проживання в сільській місцевості, вживання питної води зі свердловинних водойм та ін. (Noyce et al., 2012).

Учені вивчали дію підвищеного рівня холестеролу та гіпертензії на ризик ХП, хоча отримані результати мали достатньо суперечливий характер (Noyce et al., 2012). В опублікованому 2017 року дослідженні доведено значуще зростання ризику ХП у пацієнтів із гепатитом В чи С, хоча механізм такого взаємозв'язку досі невідомий. Дослідники встановили, що куріння сигарет, вживання пива та кави є захисними агентами щодо ХП, проте ці переваги не виправдовують ризики, пов'язані зі згаданими звичками (Noyce et al., 2012; Hern and Newton, 2000).

Найвагомішим захисним чинником розвитку захворювання є дотримання дієти з високим вмістом вітаміну Е та вживанням горіхів (Zhang et al., 2002). Дієта, яка збагачена вітаміном Е, включає мигдаль, шпинат, солодку картоплю, насіння соняшнику та авокадо. Проте на підставі отриманих результатів досліджень не встановлено аналогічного ефекту при вживанні препаратів

вітаміну Е. Водночас у клінічній картині пацієнтів із ХП можуть бути наявні такі прояви, як: проблеми зі сном через синдром періодичних рухів уві сні, човгання під час ходьби, тремор, мікрографія та втрата балансу тіла.

Діагностика

Рухові симптоми

Ключовим діагностичним критерієм ХП є брадикінезія та принаймні один із таких симптомів, як: м'язова ригідність; тремор спокою, що зменшується під час цілеспрямованої діяльності; постуральна нестійкість (Lees et al., 2009). До інших фізичних змін включають маскоподібне обличчя чи зміни в мовленні, зокрема монотонне чи гіпофонічна вимова, заїкання, уповільнена розмова. Серед неврологічних ознак діагнозу ХП виділяють: симптом зубчастого колеса; згорблену поставу; човгання під час ходьби; утруднення на початку ходи, наприклад застигання (Kalia and Lang, 2015).

Поява протягом першого року симптомів падіння є вагомим ознакою захворювання, асоційованого з іншими порушеннями рухової сфери, відмінними від ХП, особливо з прогресуючим над'ядерним паралічем. До інших ознак, які вказують на альтернативні діагнози, належать: низький рівень відповіді на леводопу, симетрія на початку появи симптомів, швидке прогресування хвороби, відсутність тремору (Suchowersky et al., 2006). Важливо переконатися, що симптоми неіндуковані лікарськими засобами, які можуть виникати в разі застосування певних антипсихотичних і протипаркинсонічних препаратів.

У пацієнтів із ХП зазвичай спостерігають нейропсихіатричні симптоми, зокрема, у 58 % – прояви депресії, у 49 % – ознаки тривоги (Aarsland et al., 2007). Переважно такі пацієнти скаржаться на галюцинації, здебільшого візуального характеру, ніж на слухові (Inzelberg et al., 1998). Особи з ХП часто відчують втому, денну сонливість, внутрішнє занепокоєння порівняно зі співставною за віком контрольною групою (Todorova et al., 2014). До того ж певні клінічні ознаки можуть передувати початку моторних симптомів, а саме: закрепи, розлади настрою, еректильна дисфункція та гіпосмія. Інсомнія є загальним симптомом, який може мати мультифакторну етіологію. Серед причин її розвитку розглядають рухові порушення, ніктурію, реверсію фаз сну й бадьорості та повторне виникнення симптомів ХП після періоду спокою (Zesiewicz et al., 2010). Ускладненнями ХП можуть стати також гіперсалівація та деменція.

На ранніх етапах захворювання встановлення ХП може бути дещо ускладненим, але рідко потребуватиме додаткового тестування (Lees et al., 2009). Результати нещодавнього систематичного огляду продемонстрували, що клінічний діагноз ХП був достовірним у 74 і 84 % випадків відповідно, якщо його встановлювали неспеціалісти та експерти зі згаданих розладів (Rizzo et al., 2016).

Комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія можуть значно полегшити діагностичний процес, оскільки їхні дані дають змогу диференціювати судинні захворювання та гідроцефалію, хоча не виявляють ознак, які підтверджують ХП (Lees et al., 2009). У разі виникнення сумніву щодо достовірності діагнозу ХП можливо його підтвердити саме за результатами тесту з леводопою (Suchowersky et al., 2006). Зокрема, нюховий тест (пацієнту пропонують для ідентифікації різні запахи) дає змогу диференціювати ХП від прогресивного над'ядерного паралічу та кортико-базальної дегенерації, проте не від множинної системної атрофії (Suchowersky et al., 2006). Якщо діагноз достеменно не з'ясовано, то слід звернутись за консультацією до невролога.

Лікування

Загальний принцип лікування ХП насамперед полягає у полегшенні моторних симптомів (брадикінезії, ригідності та постуральної нестійкості), пов'язаних із хворобою. У таблиці наведено фармакологічне лікування моторних симптомів у пацієнтів із ХП. Фахівці рекомендують призначати терапію лише тоді, коли симптоми починають порушувати функціонування чи стають джерелом дискомфорту для пацієнта із ХП (Kalia and Lang, 2015).

Таблиця. Фармакологічне лікування моторних симптомів у пацієнтів із хворобою Паркінсона

Стратегія	Клас	Препарат	Застосування	Побічні ефекти (Kluwer, 2018)
Перша лінія вибору	Попередники допаміну	Карбідopa/ леводopa	Монотерапія у лікуванні брадикінезії, постуральної нестійкості та ригідності	Ортостатична гіпотензія, запаморочення, головний біль, депресія, дискінезія
Друга лінія вибору	Агоністи допаміну	Праміпексол, ропінірол	Монотерапія чи терапія, додаткова до леводопи, для лікування брадикінезії, постуральної нестійкості та ригідності	Ортостатична гіпотензія, сонливість, запаморочення, інсомнія, аномальні сновидіння, нудота, закрепи
		Бромокриптин	Через побічні ефекти та необхідний моніторинг: на початку лікування та щорічно (визначення ШОЕ, функції нирок і рентгенографія грудної клітки) препарат призначається лише пацієнтам, у яких усі інші лікарські засоби виявилися неефективними (NICE, 2018)	Протипоказання: неконтрольована АГ, синкопальна мігрень Побічні ефекти: запаморочення, нудота, гіпоглікемія, легеневий фіброз, сонливість, галюцинації, риніт
	Інгібітори моноаміно-оксидази В	Селегілін	Монотерапія селегіліном не передбачена інструкцією; додаткова терапія у пацієнтів зі зниженою відповіддю на карбідопу/леводопу	Головний біль, запаморочення, порушення сну, нудота та гіпотензія
		Разагілін	Монотерапія чи терапія, додаткова до карбідопи/леводопи, при брадикінезії, постуральній нестійкості та ригідності	Ортостатична гіпотензія, головний біль, запаморочення, висипання, нудота
		Сафінамід	Схвалений у березні 2017 року як додатковий засіб терапії для зменшення симптомів «виключення»	Ортостатична гіпотензія, падіння піл час ходьби, збільшення активності АЛТ та АСТ, нудота
Третя лінія вибору	Антивірусний препарат	Амантадин	Монотерапія чи додаткова терапія для лікування дискінезії; не рекомендовано застосовувати як препарат першої лінії вибору відповідно до рекомендацій NICE (2018)	Ортостатична гіпотензія, синкопальні стани, периферичний набряк; уникати застосування протягом двох тижнів до та після вакцинації проти грипу

Примітки: АЛТ — аланінамінотрансфераза; АСТ — аспартатамінотрансфераза; ШОЕ — швидкість осідання еритроцитів; АГ — артеріальна гіпертензія; NICE — Національний інститут здоров'я і клінічного вдосконалення Великої Британії.

Адаптовано згідно з Young J., Mendoza M. Parkinson's disease: a treatment guide. *The Journal of Family Practice*. 2018. Vol. 67 (5). P. 276–286.

Препарати першої лінії вибору

Дані систематичних оглядів свідчать на користь призначення карбідопи/леводопи як препарату першого вибору в мінімальному дозуванні. За допомогою вказаних препаратів можливо досягти підтримання функцій при мінімізації моторних флуктуацій — off-періоду (Suchowersky et al., 2006; NICE, 2018). Початкова доза карбідопи становить 25 мг, леводопи — 100 мг тричі на добу. Кожен із цих препаратів може бути титрований відповідно до наявних у пацієнта симптомів. Максимальне добове дозування карбідопи — 200 мг, леводопи — 2000 мг (Kluwer, 2018). Так, off-період (період «вимкнення») — повернення симптомів ХП при зменшенні ефекту дії препарату — може ставати непередбачуваним і складним для надання належної допомоги (Suchowersky et al., 2006).

Американська академія неврології (AAN) зазначає, що рівень поліпшення симптомів off-періоду не відрізняється при застосуванні препаратів поступового вивільнення або карбідопи/леводопи негайного вивільнення (Suchowersky et al., 2006). Крім симптомів періоду «on-off» («увімкнення–вимкнення»), загальні побічні ефекти, пов'язані з прийомом карбідопи/леводопи, включають нудоту, сонливість, запаморочення та головний біль. Натомість ортостатична гіпотензія, сплутаність свідомості та галюцинації є менш поширеними небажаними явищами (Kluwer, 2018).

Інші препарати для лікування моторних симптомів

Препаратами другої лінії вибору є агоністи допаміну – праміпексол, ропінірол, бромокриптин та інгібітори моноаміноксидази типу В (MAO-B) – селегілін та разагілін (NICE, 2018; Kluwer, 2018). Агоністи допаміну безпосередньо стимулюють допамінові рецептори, тоді як інгібітори MAO блокують метаболізм допаміну, що позначається на посиленні допамінергічної активності в чорній субстанції. Результати досліджень підтверджують, що агоністи допаміну та інгібітори MAO менш ефективні, ніж карбідопи/леводопи щодо поліпшення моторних симптомів, пов'язаних із ХП, хоча краще відтермінують моторні ускладнення (NICE, 2018).

В одному з рандомізованих досліджень доведено відсутність віддалених у часі переваг на користь початку щадної терапії леводопою. До дослідження увійшли кілька пацієнтів із раннім початком ХП – до 60 років (Lang and Margas, 2014). Оскільки ХП у цих пацієнтів триватиме довше, то ймовірність розвитку моторних симптомів, вторинних щодо дії леводопи/карбідопи, є дещо вищою. Тож варто розглянути призначення пацієнтам віком до 60 років агоністів допаміну та інгібіторів MAO як засобів ефективної початкової терапії, адже вони прийматимуть ліки протягом довшого періоду.

Праміпексол та ропінірол рекомендовано застосовувати як засоби монотерапії або додатково до леводопи для лікування брадикаїзії, постуральної нестійкості та ригідності. Натомість призначення бромокриптину – прямого стимулятора допаміну – розглядається в останню чергу через потребу в додатковому моніторингу стану. Зважаючи на потенційні побічні ефекти терапії, тестування необхідно проводити на початку лікування та повторно щороку. Воно включає вимірювання швидкості осідання еритроцитів і перевірку функції нирок, а також рентгенологічне дослідження грудної клітки (NICE, 2018). Призначати цей препарат слід лише в разі, якщо всі медикаметозні засоби другої та третьої лінії вибору не мали належного ефекту (NICE, 2018).

Агоністи допаміну можуть призводити до таких побічних ефектів, як ортостатична гіпотензія, сонливість, запаморочення, безсоння, аномальні сновидіння, нудота, закрепи та галюцинації. У Кокранівському огляді зазначено, що побічні реакції стали причиною частіших відмов від лікування, ніж при застосуванні леводопи/карбідопи (Stowe et al., 2008). Слід інформувати пацієнта про додатковий побічні явища агоністів допаміну, а саме можливий розвиток порушень контролю над імпульсами, що може призводити до надмірного захоплення азартними іграми, переїдання та гіперсексуальності. Якщо спостерігається будь-яка із цих форм поведінки, слід негайно знизити дозування агоніста допаміну чи припинити лікування (NICE, 2018).

Інгібітори MAO селегілін та разагілін рекомендовано призначати на початкових етапах лікування, хоча їх часто застосовують як засіб додаткової терапії. Монотерапія селегіліном не передбачена інструкцією. Побічні ефекти препаратів вказаного класу включають головний біль, запаморочення, порушення сну, нудоту та гіпотензію.

Засоби додаткової терапії

Терапія допамінергічними препаратами призводить до розвитку «виключення» моторних симптомів і дискінезії. Зазвичай ці ускладнення усуваються додатковим призначенням агоністів допаміну, інгібіторів MAO чи інгібітора катехол-О-метилтрансферази (КОМТ) – ентакапону.

Для початкового лікування разагілін та ентакапон є вдалим вибором. Відповідно до рекомендацій AAN, їх слід пропонувати пацієнту для зменшення off-симптомів (рівень А) (Pahwa et al., 2006).

Ентакапон збільшує період напіввиведення леводопи з плазми та зменшує відмінність між її максимальною й мінімальною концентраціями. Разагілін є інгібітором МАО-В, що блокує метаболізм допаміну. Сафінамід збільшує оп-період («увімкнення») на годину щодня, порівняно з плацебо. Проте не проводили порівняння ефективності сафінамиду та існуючих наразі стратегій терапії (Scharif et al., 2017).

Інші препарати, призначення яких можливо розглядати для зменшення медикаментозно індукованих моторних ускладнень, включають перголід, праміпексол, ропінірол і толкапон (Pahwa et al., 2006). Зокрема, карбідopa/леводopa та бромокриптин не рекомендовані для лікування допамінергічних моторних ускладнень (Pahwa et al., 2006).

Натомість застосування амантадину може зумовити зменшення ознак дискінезій у пацієнтів із ХП (Pahwa et al., 2006). Попри це, він не чинить вплив на інші моторні симптоми і не має розглядатися як препарат першої лінії вибору (NICE, 2018). Амантадин також має властивості проти-вірусного засобу, активного щодо деяких штамів грипу, тому його не слід приймати впродовж двох тижнів до або після отримання вакцини проти грипу.

Лікування пацієнтів із тремором

Для багатьох пацієнтів із ХП тремор є більш складним для лікування, ніж брадикінезія, ригідність та порушення ходи (NICE, 2018). Якщо в особи превалює тремор, тобто спостерігається характерне тремтіння однієї або декількох кінцівок за відсутності вираженої ригідності та брадикінезії, препаратами першої лінії вибору є агоністи допаміну (ропінірол, праміпексол), карбідopa/леводopa та антихолінергічні препарати, зокрема бензтропін і тригексифенідил. Препарати другої лінії включають клозапін, амантадин, клоназепам і пропранолол (Marjama-Lyons et al., 2000).

Лікування немоторних симптомів

Терапевтичні заходи для лікування гіперсаливації слід розпочати з огляду психолога-логопеда. Якщо стан пацієнта не поліпшується, варто розглянути можливість застосування додаткової терапії глікопіролатом (NICE, 2018).

Ефективність карбідopa/леводopa для лікування синдрому періодичних рухів уві сні клінічно доведено, також можна використовувати агоністи допаміну (Zesiewicz et al., 2010; NICE, 2018). Натомість необхідні подальші дослідження визначення ефективності терапії порушень сну в пацієнтів із ХП, зокрема, слід першочергово переглянути нічне дозування карбідopa/леводopa чи призначення мелатоніну (Zesiewicz et al., 2010).

Терапія нейропсихіатричних порушень, пов'язаних із хворобою Паркінсона

Лікування депресії у пацієнтів із ХП є непростим процесом. За даними мультисистемного огляду, не встановлено переваг щодо терапії антидепресантами (Price et al., 2011). Відомо, що на практиці найчастіше застосовують трициклічні антидепресанти, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) та комбінації СІЗЗС з інгібіторами зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну. Деякі дані свідчать, що праміпексол поліпшує симптоми депресії, проте клінічне підтвердження цього ефекту потребує проведення подальших досліджень (Kalia and Lang, 2015).

Так, у 83 % пацієнтів, які хворіють на ХП понад 20 років, зазвичай виявляють деменцію. Її лікування включає застосування ривастигміну (інгібітора холінестерази). Бажано також провести опитування пацієнтів із ХП і членів їхніх родин щодо наявності галюцинацій і маячних розладів (NICE, 2018).

У разі, якщо наявні такі симптоми та чинять негативний вплив на функціонування пацієнта та його родини, необхідно призначити кветіапін та клозапін. Попри те, що клозапін ефективніший, його застосування потребує частого гематологічного моніторингу, пов'язаного з ризиком розвитку агранулоцитозу (Kalia and Lang, 2015). За умови призначення кветіапіну необхідно вкрай уважно стежити за пацієнтами з когнітивним розладом і розпочинати лікування лише з низьких дозувань.

Пімавансерин (антипсихотик другого покоління) схвалений FDA для лікування психозів із галюцинаціями та маячними розладами у пацієнтів із ХП, хоча наразі бракує клінічно значущих підтверджень щодо його ефективності (Cummings et al., 2014).

При застосуванні пімавансерину, на відміну від клозапіну, немає потреби у проведенні додаткового моніторингу та суттєвих причин для занепокоєння, що робить його препаратом першої лінії вибору для лікування галюцинацій та маячних розладів.

Інші нейролептичні препарати не слід застосовувати, оскільки вони можуть значно погіршити симптоми паркінсонізму (Kalia and Lang, 2015).

Застосування методики тайцзіцюань

За результатами одного дослідження, застосування методики тайцзіцюань протягом години двічі на тиждень ефективно запобігає падінням, аніж режим тренінгу з опором або силовими тренуваннями. Такі переваги зберігалися протягом трьох місяців після завершення 24-тижневого дослідження (Li et al., 2012). Нині тайцзіцюань є єдиним методом втручання, дієвість якого щодо запобігання падінням доведена.

Глибока стимуляція головного мозку

Глибока стимуляція головного мозку включає хірургічну імплантацію приладу, який передаватиме електричні імпульси до певної зони головного мозку. Цей метод можливо застосовувати у пацієнтів із ХП, які не відповідають на карбідопу/леводопу, якщо в них не спостерігаються нейропсихіатричні симптоми, натомість наявні значні моторні ускладнення, попри оптимальний медикаментозний контроль (Zesiewicz et al., 2010).

Пацієнтів, які є потенційними кандидатами для застосування вказаної методики, рекомендовано скеровувати до відповідного фахівця.

Прогноз

Медикаментозне лікування може поліпшити якість життя та функціонування пацієнтів із ХП, проте згадана патологія залишається хронічним і прогресуючим розладом. Виявлено, якщо перші ознаки хвороби виникають у більш старшому віці, також наявні когнітивні розлади, а терапія леводопою не полегшує моторні симптоми, то відзначається швидше прогресування захворювання, яке призводить до інвалідності (Velseboer et al., 2013).

У пацієнтів із ХП необхідно проводити ретельний моніторинг мінеральної щільності кісткової тканини, оскільки спостерігається тенденція до її зниження, що призводить до зростання ризику переломів як у чоловіків, так і у жінок. Як правило, при ХП поширений дефіцит вітаміну D (Cronin et al., 2006; Evatt et al., 2008). Необхідно також спостерігати за ознаками наявності інфекції, адже найчастіше згадуваною причиною смерті пацієнтів із ХП є саме пневмонія, а не ускладнення хвороби (Suchowersky et al., 2006).

Як для будь-якого захворювання, що потенційно скорочує життя, сімейним лікарям слід постійно обговорювати з пацієнтами та членами їхніх родин алгоритм ведення осіб із ХП та важливість укладання відповідних угод щодо їхнього догляду, поки хворий перебуває в задовільному стані.

Підготувала Галина Смолій