

**Нодель  
Марина Романовна**

**Клинические особенности и эффективность  
дофаминергической терапии поздних стадий  
болезни Паркинсона.**

(14.00.13 - нервные болезни)

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в

Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова.

Научный руководитель:

Член-корреспондент РАМН,

доктор медицинских наук, профессор Н.Н. Яхно

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор В.Л. Голубев

доктор медицинских наук, профессор Н.В. Федорова

Ведущая организация:

Российский Государственный

Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова

Защита состоится " \_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2000 года

в \_\_\_\_ часов на заседании Диссертационного Совета  
Д.074.05.04 при Московской медицинской академии им. И.М.  
Сеченова (119881, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2/6).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ММА  
им. И.М. Сеченова (Москва, Zubovskaya pl., d.1).

Автореферат разослан " \_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2000 г.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета Д.074.05.04,

Доктор медицинских наук,

Профессор

А.Д. Соловьева

## АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ.

Болезнь Паркинсона (БП) – одно из самых распространенных нейрогериатрических заболеваний. Она является частой причиной двигательных, а также когнитивных и эмоциональных нарушений у пациентов пожилого возраста, приводящих к социальной и бытовой дезадаптации [В.В. Голубев с соавт. 1999, В.Н. Шток с соавт. 1997, Н.Н. Яхно 1997,1999]. В связи с этим вопросы лечения заболевания являются объектом многочисленных современных научных исследований. Внедрение в клиническую практику в 60–70–е годы препаратов леводопы позволило коренным образом улучшить качество жизни пациентов и увеличить ее продолжительность. Однако последующий клинический опыт показал, что ведение больных на поздних стадиях заболевания значительно осложняется в связи с возникновением на фоне терапии леводопой двигательных флуктуаций и дискинезий [J.A.Obeso 1989, Н.В.Федорова с соавт. 1995, 1999]. Профилактика, а также коррекция флуктуаций и дискинезий является одной из ведущих современных проблем терапии БП. В последние годы проводится интенсивная исследовательская работа по созданию новых препаратов и схем лечения, позволяющих скорректировать эти нарушения, либо предотвратить их развитие. Несмотря на разработанные основные подходы к терапии поздних стадий БП, отсутствуют исследования сравнительной эффективности различных методов лечения. В связи с этим не определены показания для выбора того или иного медикаментозного лечения в зависимости от выраженности основных симптомов БП, тяжести двигательных флуктуаций, характера дискинезий.

Помимо двигательных нарушений ухудшению качества жизни пациентов с БП в значительной мере способствуют

эмоциональные и когнитивные расстройства [Д.В. Артемьев, Ж.М. Глозман 1995, Н.Н.Яхно с соавт. 1999, S.A.Starkstein 1990]. В настоящее время остается спорным вопрос о влиянии дофаминергической терапии на эмоциональные расстройства при БП [J.L.Cummings 1992, R. Maueux 1984]. Различные мнения высказываются исследователями также и относительно характера воздействия дофаминергической терапии на когнитивные функции [Д.В. Артемьев 1995, А.М.Gotham et al 1988, Kulisevsky et al 1996].

Таким образом, в настоящее время имеется необходимость комплексного исследования двигательных и психических нарушений на поздних стадиях БП, изучения эффективности их терапии.

## **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.**

Целью исследования являлось уточнение клинических особенностей поздних стадий болезни Паркинсона, анализ влияния различных методов дофаминергической терапии.

## **ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ.**

1. Качественная и количественная оценка двигательных флуктуаций и дискинезий, и факторов, влияющих на их развитие.

2. Анализ состояния психической сферы (когнитивных и эмоционально-аффективных расстройств) у больных с двигательными флуктуациями.

3. Сравнительная оценка влияния агониста дофамина прамипексола и пролонгированного препарата леводопы мадопара ГСС на состояние двигательных функций, психической сферы и качество жизни пациентов.

4. Выработка дифференцированного терапевтического подхода в зависимости от особенностей клинического состояния больных.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:**

1. Исследование эффективности Мадопара ГСС (гидродинамически стабильная система) у пациентов с болезнью Паркинсона. // Актуальные вопросы клинической медицины. (Материалы клинической конференции молодых ученых.)- М. 1998. - С.108-110.

2. Применение препарата Мадопар НБС при болезни Паркинсона. // Новые лекарственные препараты. -1999. - N8. - С. 7-10. ( в соавт. с Д.В. Артемьевым).

3. Применение препарата Мирапекс при болезни Паркинсона. // Новые лекарственные препараты. -1999. - N8. - С. 3-6 ( в соавт. с Д.В. Артемьевым).

4. Лечение пациентов с болезнью Паркинсона, осложненной двигательными флуктуациями и дискинезиями. // Научно-практическая конференция "Болезнь Паркинсона".- 1999.-С.23-24. ( в соавт. с Д.В. Артемьевым).

5. Эффективность дофаминового агониста Мирапекса при болезни Паркинсона. // Неврологический журнал. - 1999. - N6. - С.45-49. (в соавт. с Н.Н. Яхно, Д.В. Артемьевым).

6. Двигательные флуктуации и дискинезии при болезни Паркинсона. // Неврологический журнал. - 2000. - N1. - С.49-56.

7. Применение Мадопара ГСС и Мадопара Диспергируемого при болезни Паркинсона. // Неврологический журнал. - 2000. - N2. - С. 42-46. (в соавт. с Н.Н. Яхно, Д.В. Артемьевым).

8. Эмоциональные нарушения при болезни Паркинсона. // Научно-практическая конференция "Современные подходы к диагностике и лечению нервных и психических заболеваний". - С.-П.- 2000.-С.429. (в соавт. с Н.Н. Яхно, Т.А. Янакаевой).

9.Лечение двигательных нарушений поздних стадий болезни Паркинсона. // Научно-практическая конференция "Современные подходы к диагностике и лечению нервных и психических заболеваний".- С.-П.- 2000.-С. 418. ( в соавт. с Н.Н. Яхно, Д.В. Артемьевым).

10. Современные принципы терапии болезни Паркинсона. // Русский Медицинский Журнал.-2000-N7-С.2-8. (в соавт. с Н.Н. Яхно).

виде нарастания симптомов БП ночью и утром до приема первой дозы препаратов могут быть нивелированы путем назначения на ночь пролонгированного препарата леводопы, либо агониста дофамина. В случае выраженных утренних двигательных нарушений, возможно, более эффективным является использование пролонгированного препарата леводопы.

3. Исходя из характера дискинезий периода "включения" может быть определен выбор дофаминергического препарата для лечения поздних стадий БП. В случае дискинезий "пика дозы", возможно, более целесообразно применять препараты леводопы пролонгированного действия. При наличии дискинезий "лечебного плато" осторожности требует любая дофаминергическая терапия, особенно назначение агонистов дофамина, так как велика вероятность усиления гиперкинезов по мере нивелирования флуктуаций. В таких случаях требуется совместная коррекция доз дофаминергических препаратов для обеспечения компромисса между полнотой устранения флуктуаций и выраженностью дискинезий.

4. Агонист дофамина Мирапекс (прамипексол) является препаратом выбора в случае дрожательной формы БП, либо выраженного тремора покоя в картине смешанной БП.

5. Наличие депрессии у пациентов с БП может служить дополнительным аргументом для назначения агонистов дофамина, в частности, Мирапекса. В случае приема пациентами препаратов леводопы требуется дополнительное проведение лечения депрессии. Если у пациентов с БП отмечаются выраженные тревожные расстройства, необходимо проводить соответствующее лечение антидепрессантами и/или анксиолитиками.

## НАУЧНАЯ НОВИЗНА.

Впервые проведена комплексная оценка клинических особенностей поздних стадий БП в зависимости от наличия и характера двигательных флуктуаций. Показано, что пациенты с двигательными флуктуациями отличаются не только большей степенью тяжести БП, наличием дискинезий, но и большей выраженностью депрессивных расстройств и когнитивных нарушений нейродинамического характера. У пациентов с синдромом "включения-выключения" отмечалась большая тяжесть предсказуемых флуктуаций и дискинезий. При этом выявлялось сочетание основных вариантов дискинезий ("включения", "выключения", двухфазной дискинезии).

Показана равная тяжесть ночных и утренних двигательных нарушений в подгруппе с феноменом "изнашивания", а также меньшая выраженность утренних расстройств по сравнению с ночными в подгруппе с синдромом "включения-выключения".

Уточнено, что для проявления флуктуаций более значимым фактором является стадия болезни, в то время как вероятность появления дискинезий возрастает, в первую очередь, при приеме большей суточной дозы препаратов. Одним из предикторов более раннего возникновения двигательных флуктуаций является правосторонний дебют заболевания.

Выбор медикаментозного лечения должен определяться помимо выраженности основных симптомов БП, тяжестью двигательных флуктуаций, характером дискинезий, состоянием эмоционально-аффективной сферы.

Терапия дофаминергическими препаратами оказывает положительное действие на психические функции пациентов. Агонисты дофамина влияют в первую очередь на активность произвольного внимания при одновременном умеренном

антидепрессивном эффекте, а препараты леводопы, вероятно, способствуют в большей степени общей активации психической деятельности.

### **ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ.**

В настоящем исследовании показано, что в целях большей эффективности выбор терапии БП должен осуществляться дифференцированно в зависимости от особенностей двигательных нарушений (основных симптомов, тяжести флуктуаций, характера дискинезий) и психического статуса пациентов. При выраженном треморе покоя препаратом выбора является агонист дофамина прамипексол (Мирапекс). В случае наличия предсказуемых флуктуаций (феномена "изнашивания") с равной эффективностью могут применяться агонисты дофамина и пролонгированные препараты леводопы. При синдроме "включения-выключения" предпочтительнее агонисты дофамина. Дискинезии "лечебного плато" требуют совместной коррекции доз дофаминергических препаратов для обеспечения компромисса между полнотой устранения флуктуаций и выраженностью дискинезий. Наличие депрессии у пациентов с БП может служить дополнительным аргументом для назначения Мирапекса.

### **ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ.**

1. Пациенты с двигательными флуктуациями отличаются рядом клинических особенностей, которые проявляются со стороны двигательных функций большей степенью тяжести БП, наличием дискинезий, а со стороны психической сферы – большей выраженностью депрессии и когнитивных расстройств нейродинамического характера.

2. Выбор дофаминергической терапии двигательных расстройств при БП должен осуществляться дифференцированно и определяться помимо выраженности основных симптомов БП,

отношении, как феномена "изнашивания", так и непредсказуемых флуктуаций (синдрома "включения-выключения").

5. Терапия препаратами леводопы не оказывает значимого влияния на эмоциональные нарушения. Агонист дофамина Мирапекс обладает умеренным антидепрессивным эффектом.

6. Терапия исследуемыми дофаминергическими препаратами оказывает положительное воздействие на когнитивные функции пациентов. На фоне терапии агонистом дофамина Мирапексом отмечается улучшение показателей активности лобных (регуляторных) функций. При приеме препаратов леводопы наблюдается положительная динамика со стороны нейродинамических показателей памяти.

7. Терапия агонистом дофамина Мирапексом и пролонгированным препаратом леводопы Мадопаром ГСС (в сочетании с Мадопаром Диспергируемым) благодаря коррекции двигательных нарушений, эмоциональных и когнитивных расстройств позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.**

1. Для подбора адекватной терапии поздних стадий БП следует дифференцированно подходить к коррекции двигательных флуктуаций. В случае феномена "изнашивания" могут быть с равной эффективностью назначаться агонисты дофамина (в комбинации с леводопой), либо пролонгированные препараты леводопы (в сочетании с быстродействующей или стандартной формами леводопы). Если наряду с предсказуемыми флуктуациями отмечаются и непредсказуемые смены "включения" – "выключения" более оправданно применение агонистов дофамина (в комбинации с леводопой).

2. Начальные проявления феномена "изнашивания" в

Интенсивной и избирательной стимуляцией D3 рецепторов лимбической системы мозга, вероятно, можно объяснить также положительное влияние Мирапекса на депрессию.

## **ВЫВОДЫ.**

1. Пациенты с двигательными флуктуациями (феноменом "изнашивания", синдромом "включения-выключения") отличаются от больных со стабильным ответом на прием препаратов леводопы большей степенью тяжести БП, большими длительностью терапии и дозами леводопы; наличием дискинезий; большей тяжестью депрессивных нарушений и когнитивных расстройств нейродинамического характера.

2. Синдром "включения-выключения" помимо наличия непредсказуемых смен периодов "включения-выключения" отличается от феномена "изнашивания" большей тяжестью предсказуемых флуктуаций и дискинезий. При этом у пациентов с синдромом "включения-выключения" в большинстве случаев отмечается сочетанная картина основных вариантов дискинезий ("включения", "выключения", двухфазной дискинезии).

3. Риск развития двигательных флуктуаций и дискинезий у пациентов БП возрастает по мере нарастания степени тяжести заболевания, а также с увеличением суточных доз и продолжительности терапии. Однако для проявления флуктуаций более значимым фактором является стадия болезни, в то время как вероятность появления дискинезий возрастает, в первую очередь, при приеме большей суточной дозы препаратов.

4. Терапия пролонгированным препаратом леводопы Мадопаром ГСС (в сочетании с быстрорастворимой формой Мадопаром Диспергируемым) позволяет скорректировать только проявления предсказуемых флуктуаций (феномен "изнашивания"), а агонист дофамина Мирапекс эффективен в

тяжестью двигательных флуктуаций и характером дискинезий.

3. Комплексная терапия БП должна учитывать характер и степень выраженности психических расстройств. Препараты леводопы не оказывают значимого влияния на эмоционально-аффективные нарушения, в то время как агонист дофамина прамипексол (Мирапекс) обладает определенным антидепрессивным действием.

## **АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ:**

Диссертация апробирована на совместном заседании кафедры нервных болезней лечебного факультета ММА им. И.М. Сеченова.

## **ПУБЛИКАЦИИ:**

По материалам диссертации опубликованы 10 печатных работ.

## **ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ**

Диссертация состоит из введения, 3 глав, заключения и выводов, изложена на 151 машинописных страницах, содержит 36 таблиц и 13 рисунков. Список литературы включает 45 отечественных и 179 иностранных источников.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.**

### **ОБСЛЕДОВАННЫЕ БОЛЬНЫЕ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Обследовано 48 пациентов с болезнью Паркинсона, находившихся на стационарном или амбулаторном лечении в клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова. Из них 28 мужчин и 20 женщин; возраст пациентов варьировал от 37 до 73 лет; средний возраст составил  $59 \pm 8,7$  лет.

Основными критериями включения пациентов в

исследование являлись соответствие критериям диагностики болезни Паркинсона (БП) Hughes A.J. с соавт. 1992; прием препаратов леводопы в стабильной дозе в течение последнего месяца, предшествующего исследованию; недостаточная эффективность терапии.

Длительность БП составляла от 2-х до 13 лет; средняя длительность заболевания составила  $6,7 \pm 3,1$  лет. Степень тяжести (стадия) БП оценивалась по шкале Hoehn, Yahr, 1967; средний показатель тяжести заболевания составлял  $2,4 \pm 0,4$ . Длительность терапии препаратами леводопы составляла от 3-х месяцев до 12 лет. Средние суточные дозы леводопы составляли от 375 мг до 1300 мг ( $565.24 \pm 252.91$  мг).

28 пациентам проводилась терапия агонистом дофамина Мирапексом (прамипексолом), а 20 – пролонгированным препаратом леводопы Мадопаром ГСС (гидродинамически стабильная система). Больные, получающие другие противопаркинсонические средства, продолжали их прием по прежней схеме.

Для исходной оценки проявлений БП и дальнейшего измерения влияния лечения применялся ряд диагностических методик до начала терапии и через 1.5-2 месяца приема стабильной дозы лекарств.

Для оценки двигательных нарушений использовались "Унифицированная шкала оценки БП" (УШОБП) – раздел "Моторные функции" (оценка в периоде "включения"), с помощью которой оценивались общий балл моторных функций и отдельные симптомы БП (тремор, ригидность, гипокинезия, постуральные нарушения); "Шкала оценки тяжести моторных флуктуаций", позволяющая оценить выраженность ночной и утренней гипокинезии, тяжесть феномена "изнашивания" и синдрома "включения-выключения", дискинезий "включения" и "выключения"; "Шкала оценки дискинезий при болезни

высвобождением.

Результаты исследования продемонстрировали, что дифференцированного терапевтического подхода требуют не только двигательные флуктуации, но и дискинезии периода "включения". Усиление наиболее тяжелых форм дискинезий периода "включения" – "лечебного плато" на фоне терапии Мирапексом, вероятно, определялось дополнительной стимуляцией дофаминовых рецепторов агонистом дофамина. Нивелированию дискинезий "пика дозы" при приеме пролонгированных форм леводопы по всей видимости способствовала такая особенность фармакокинетики препаратов, как достижение меньшей максимальной концентрации леводопы в плазме.

Дофаминергическая терапия оказала положительное воздействие на когнитивные функции, причем, лечение Мирапексом повлияло в первую очередь на активность произвольного внимания, т.е. на лобные (регуляторные функции), а коррекция терапии с помощью лекарственных форм леводопы способствовала в большей степени общей активации психической деятельности (что, однако, отразилось не во всех тестах, и поэтому данные результаты требуют дальнейшего уточнения). Улучшение регуляторных функций, осуществляемых лобными (мезокортикальными отделами) мозга, по всей видимости, обусловлено высоким аффинитетом агониста дофамина к D3 рецепторам лобных долей мозга и лимбической системы, функционально тесно связанной с мезокортикальными отделами лобных долей [P. Willner 1991]. Воздействие препаратов леводопы преимущественно на активационный компонент психической деятельности, вероятно, объясняется в первую очередь стимуляцией дофаминовых нейронов вентральных отделов покрышки мозга, топически и функционально взаимосвязанных с восходящей активирующей системой мозга (ретикулярной формацией).



существенным для выбора адекватной тактики терапии. Данные различия эффективности препаратов, вероятно, обусловлены особенностями их фармакокинетики. Так, пролонгированные формы леводопы отличаются медленным высвобождением активных компонентов в желудке, что задерживает поступление леводопы в кишечник и дальнейшее всасывание препарата. В условиях нередко отмечаемого при БП нарушения моторики желудочно-кишечного тракта отдельные порции препарата в ряде случаев всасываются не только медленно, но и нерегулярно, что может привести к достижению недостаточной концентрации препарата в плазме, а значит меньшей эффективности и большей непредсказуемости ответа. Приведенные свойства лекарства не позволяют скорректировать тяжелые формы флуктуаций, при которых эффективность дозы максимально тесно связана с поддержанием терапевтической концентрации леводопы в плазме. Помимо этого, дополнительным фактором снижения эффективности доз препаратов леводопы при синдроме "включения-выключения" могут являться конкурирующие влияния аминокислот (получаемых с пищей) при прохождении через стенку кишечника и гемато-энцефалический барьер. В отличие от препаратов Мадопара, агонист дофамина Мирапекс, отличается быстрым всасыванием, наряду с этим, биодоступность препарата не зависит от приема пищи, что, вероятно, и способствовало большей эффективности в отношении синдрома "включения-выключения".

Более полную коррекцию утренних двигательных расстройств у пациентов с феноменом "изнашивания" при назначении Мадопара ГСС, т.е. более продолжительное действие вечерней дозы препарата леводопы, вероятно, можно отчасти объяснить накоплением дофамина (преобразованного из препарата) в пресинаптических окончаниях сохранившихся дофаминовых нейронов с последующим медленным их

Паркинсона", при помощи которой определялась тяжесть дискинезий в соответствии с топическим распределением произвольных движений. Для оценки эмоциональных нарушений применялись "Шкала депрессии" Бека и "Шкала оценки тревоги" Спилбергера. Для исследования когнитивных функций применялись "Шкала комплексной оценки когнитивных функций" Маттиса, с помощью которой количественно оценивались общий балл когнитивного дефицита, а также показатели внимания, инициаций-персевераций, конструктивного праксиса, концептуализации и памяти; набор тестов, направленных на изучение нейродинамических показателей психической деятельности (оценка кратковременной слухоречевой памяти - запоминание пациентами 10 слов с пяти предъявлений, с последующей интерференцией; оценка умственной работоспособности и внимания с помощью пробы Шульте; ассоциативный тест).

В целях направленного изучения влияния агониста дофамина Мирапекса на регуляторные лобные функции применялись: "Висконсинский тест сортировки карточек", а также компьютерные тесты (разработка А.Курганского), позволяющие измерить временные характеристики психомоторной деятельности. Компьютерные тесты включали в себя измерение времени простой реакции (ВПР), когда задача не содержала элемент выбора, а также измерение времени сложной реакции (ВСР), оценивающее реакцию выбора. Изменения качества жизни оценивались с помощью раздела УШОБП "Бытовые виды деятельности", "Шкалы повседневной активности" (ADL), "Шкалы качества жизни пациентов БП" (PDQ-39)

Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с использованием пакета статистических программ "Statgraphics". Для анализа значимых отличий между подгруппами пациентов применялись

непараметрические тесты Крускала-Валлиса и Манна-Уитни (методика Монте-Карло). После выявления различий между различными подгруппами с помощью дискриминантного анализа выявлялась степень влияния различных переменных на отнесение пациента к той или иной группе. Для анализа связи между различными численными признаками использовались коэффициент корреляции Пирсона (двухсторонний) и коэффициент Спирмена.

## РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ.

Для изучения особенностей двигательных функций и психического статуса в зависимости от характера терапевтического ответа на прием препаратов леводопы пациенты условно были разбиты на три подгруппы. Пациенты, у которых отмечался равномерный в течение суток эффект препаратов леводопы, составили подгруппу со "стабильным" ответом (11 человек). Пациенты с усилением симптомов заболевания ночью, либо по утрам до принятия первой дозы лекарства, или к концу действия доз (при продолжительности действия дозы менее 4-х часов) были объединены в подгруппу с феноменом "изнашивания" (21 человек). Пациенты, у которых наряду с закономерным постепенным усилением симптомов болезни к концу действия доз леводопы отмечалось и непредсказуемое, т.е. тесно не связанное со временем приема леводопы, наступление и/ или окончание эффекта доз, сформировали подгруппу с синдромом "включения-выключения" (16 человек).

1. Сопоставление анамнестических и клинических данных в зависимости от наличия и характера двигательных флуктуаций.

Результаты проведенного исследования показали, что пациенты с двигательными флуктуациями характеризовались большей степенью тяжести БП и, вероятно, в связи с этим

по сравнению с ночными в подгруппе с синдромом "включения-выключения", возможно, являются следствием суточных ритмов обмена катехоламинов (норадреналина, адреналина, дофамина) и других биологически активных веществ. Дополнительным фактором, способствующим большей тяжести проявлений паркинсонизма ночью, возможно, является повышение с наступлением темноты активности ферментов, синтезирующих мелатонин. Данное предположение основано на том, что мелатонин модулирует (главным образом оказывает ингибирующее воздействие) активность дофаминовых рецепторов посредством взаимодействия с мелатониновыми рецепторами стриатума [Э.Б. Арушанян 1991].

В ходе проведенного исследования было выявлено существенное преимущество Миралекса перед терапией препаратами леводопы - высокая эффективность в отношении тремора покоя. Патогенез тремора в целом сложен. Установлено, что при паркинсоническом треморе отмечается ритмическая импульсация в клетках бледного шара [J.Vitek 1995]. Возможным объяснением эффекта Миралекса являются особенности воздействия препарата на дофаминовые рецепторы. Так, препарат подавляет активность внутреннего сегмента бледного шара посредством стимуляции D3 рецепторов прямого нигро-стриарного пути, а также в результате активации D2 рецепторов непрямого нигро-стриарного пути. Таким образом, можно предположить, что основой высокой эффективности агониста в отношении тремора (а также других основных симптомов заболевания) является двойной механизм подавления чрезмерной активности бледного шара, участвующего в формировании патологических функциональных систем при БП [J.P.Bennet 1999].

Результаты исследования указывают на то, что подразделение двигательных флуктуаций на феномен "изнашивания" и синдром "включения-выключения" является

1999, W.H.Poewe 1991]. Обнаруженная в исследовании взаимосвязь более раннего возникновения двигательных флуктуаций и правостороннего дебюта заболевания согласуется с наблюдениями о более быстрых темпах прогрессировании заболевания при правостороннем дебюте заболевания [ В.Л. Голубев 1989].

Увеличение выраженности депрессии с прогрессированием двигательных флуктуаций может быть объяснено наличием общего нейрхимического патогенетического фактора развития эмоциональных и двигательных расстройств (дофаминергического дефицита), а также нарушениями соотношения других нейротрансмиттеров (норадреналина, серотонина), возрастающими с усугублением тяжести заболевания (параллельно с развитием флуктуаций). Наряду с этим, нарастание тяжести депрессии может быть обусловлено психологической реакцией пациентов в ответ на тяжелые двигательные нарушения.

Нарастание когнитивных нарушений нейродинамического характера по мере развития двигательных флуктуаций может быть также объяснено прогрессирующим снижением уровня дофамина в мозге, дефициту которого отводится существенная роль в проявлении данных расстройств психической деятельности [Taylor 1986]. Поскольку высшие мозговые функции зависят от функциональной активности и других нейромедиаторов, не исключено, что усугублению когнитивного дефицита (отмечаемому с развитием флуктуаций) способствовали также нарастающие по мере прогрессирования БП нарушения в других нейротрансмиттерных системах [Maueux R.et al 1987, Reid W.G. 1992].

Отмеченные особенности выраженности ночных и утренних флуктуаций в виде равной тяжести ночных и утренних двигательных нарушений в подгруппе с феноменом "изнашивания" и меньшей выраженности утренних расстройств

большими длительностью терапии леводопой (в основном подгруппа с синдромом "включения-выключения"), суточными и разовыми дозами (в большей степени подгруппа с синдромом "включения-выключения"). В отличие от пациентов со стабильным ответом, из которых всего у одного отмечались дискинезии, непроизвольные движения наблюдались у 73% больных с флуктуациями. Помимо большей тяжести двигательных нарушений и наличия дискинезий, пациенты с двигательными флуктуациями отличались большей степенью тяжести депрессивных расстройств, причем выраженность депрессии нарастала по мере развития и усугубления флуктуаций. У пациентов с флуктуациями, особенно с синдромом "включения-выключения", отмечалась и большая степень когнитивных расстройств в виде нарушения функции лобных (регуляторных) функций психической деятельности и дефицита непроизвольного внимания (недостаточной активации когнитивных процессов).

Таблица 1. Сопоставление анамнестических и клинических данных исследуемых подгрупп.

Данные	«стабильный» ответ (1-я подгруппа)	феномен «изнашивания» (2-я подгруппа)	синдром «включения-выключения» (3-я подгруппа)	Достоверность различия между подгруппами (P<0.05)
Стадия болезни	1.95 ± 0.47	2.45 ± 0.31	2.59± 0.27	все различаются
Длительность терапии леводопой (лет)	1.69±1.11	3.44±3.21	5.00±2.94	различия между 1-й и 3-й подгруппами
Суточные дозы	445.83±122.9	460.53±129.72	734.38±308.1	все различаются
Разовые дозы	130.0±34.96	145.0±49.24	183.0±65.43	все различаются
Тяжесть депрессии	11.64±6.09	19.15±10.45	19.88±6.70	все различаются

При сравнении проявлений двигательных флуктуаций между собой было показано, что у пациентов с синдромом "включения-выключения" помимо основного отличия от феномена "изнашивания" - наличия непредсказуемых смен

периодов "включения" и "выключения", отмечалась большая тяжесть показателей предсказуемых флуктуаций и дискинезий. В подгруппе с синдромом "включения-выключения" преобладало сочетание основных вариантов дискинезий ("включения", "выключения", двухфазной дискинезии). Кроме того, дискинезии у больных данной подгруппы были представлены развернутыми формами.

Табл.2. Сопоставление тяжести двигательных флуктуаций в подгруппах с феноменом «изнашивания» и синдромом «включения-выключения».

Показатели	Подгруппа с феноменом «изнашивания»	Подгруппа с синдромом «включения-выключения»
ночные двигательные нарушения	1. 67±1. 06 (0-3)	2. 63±0.89 (0-4)
утренние двигательные нарушения	1. 67±1. 06 (0-3)	2. 06±0.89 (0-4)
предсказуемые флуктуации	1. 29±1. 27 (0-4)	2. 69±0.79 (0-4)
непредсказуемые флуктуации	0	1. 75±0.77 (1-3)
продолжительность «выключения»	1. 48±1. 57 (0-4)	2. 81±0.98 (1-4)

Различия в выраженности всех показателей между подгруппами достоверны ( $p < 0.01$ ).

Табл.3. Сочетание основных вариантов дискинезий в подгруппах с флуктуациями.

Подгруппы	«Изолированные» дискинезии периода «включения»	«Изолированные» дискинезии периода «выключения»	Сочетание дискинезий «включения» и «выключения»
феномен «изнашивания»	4 (33. 33%)	4 (33. 33%)	4 (33. 33%)
синдром «включения-выключения»	1 (7%)	4 (27%)	10 (66%)

При изучении клинических особенностей флуктуаций была выявлена равная тяжесть ночных и утренних двигательных нарушений в подгруппе с феноменом

время как вероятность появления дискинезий возрастает, в первую очередь, при приеме большей суточной дозы препаратов. Выявлены различия в эффективности дофаминергических препаратов в отношении основных симптомов БП, двигательных флуктуаций (в зависимости от степени их тяжести), определенных форм дискинезий, эмоционально-аффективных нарушений. Терапия исследуемыми дофаминергическими препаратами оказывает положительное воздействие на когнитивные функции.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТЫ.

Данные о развитии и усугублении тяжести дискинезий с формированием более тяжелых форм флуктуаций подтвердили представления о снижении порога возникновения дискинезий по мере прогрессирования заболевания [L.V.Metman 1999].

Наши результаты, касающиеся уточнения факторов риска развития флуктуаций и дискинезий, соответствуют современным представлениям о патогенезе этих двигательных расстройств поздних стадий БП. Так, большая значимость степени тяжести (стадии) болезни для развития флуктуаций объясняется тем, что по мере прогрессирования заболевания, сокращается количество пресинаптических окончаний дофаминовых нейронов, в везикулах которых накапливается дофамин, что приводит к нарушению поддержания его запаса и тесной зависимости уровня дофамина в стриатуме от дофаминергической терапии. Данная зависимость дофаминергической активности от терапии в значительной степени и формирует флуктуации симптомов БП Преобладающее значение суточной дозы в происхождении дискинезий объясняется ведущей ролью в генезе данных расстройств изменения чувствительности постсинаптических дофаминовых рецепторов вследствие интенсивной, но нерегулярной их стимуляции стандартными препаратами леводопы [L.V.Metman

положительная динамика со стороны нейродинамических показателей памяти (повышение продуктивности и прочности запоминания).

5. Сравнительная эффективность терапии агонистом дофамина Мирапексом (прамипексолом) и пролонгированным препаратом леводопы Мадопаром ГСС в отношении эмоционально-аффективных нарушений.

На фоне терапии препаратами леводопы динамика со стороны депрессии и тревоги не достигла степени статистической значимости. Терапия агонистом дофамина Мирапексом оказала заметное и достоверное влияние на депрессию. До начала терапии средний показатель уровня депрессии соответствовал умеренной степени, после проведения лечения – мягкой степени по шкале Бэка (тяжесть депрессии снизилась на 12%).

6. Влияние дофаминергической терапии на качество жизни пациентов.

Терапия агонистом дофамина Мирапексом и пролонгированным препаратом леводопы Мадопаром ГСС (в сочетании с Мадопаром Диспергируемым) достоверно улучшила показатели повседневной активности, т.е. качества жизни пациентов. Так, показатели повседневной активности по УШОБП улучшились на 52% и 33.8% в подгруппе пациентов, получавших Мирапекс и препараты леводопы, соответственно. Значимых различий влияния исследуемых препаратов на качество жизни выявлено не было.

Таким образом, пациенты с двигательными флуктуациями отличаются рядом клинических особенностей со стороны двигательных функций и психической сферы. Ведущими факторами, способствующими развитию двигательных флуктуаций и дискинезий, является стадия болезни и суточная доза леводопы, однако для проявления флуктуаций более значимым фактором является стадия болезни, в то

“изнашивания”, а также меньшая выраженность утренних расстройств по сравнению с ночными в подгруппе с синдромом “включения-выключения”.

2. Изучение факторов, способствующих развитию двигательных флуктуаций и дискинезий.

Согласно полученным результатам риск развития двигательных флуктуаций и дискинезий у исследуемых пациентов возрастает как по мере нарастания степени тяжести заболевания, так и приема больших суточных доз леводопы, и увеличения продолжительности терапии. Для проявления флуктуаций более значимым фактором являлась стадия болезни, в то время как вероятность появления дискинезий возрастала, в первую очередь, при приеме большей суточной дозы леводопы. Обнаружена взаимосвязь более раннего возникновения двигательных флуктуаций и правостороннего дебюта заболевания.

3. Сравнительная эффективность терапии агонистом дофамина Мирапексом (прамипексолом) и пролонгированным препаратом леводопы Мадопаром ГСС (в сочетании с Мадопаром Диспергируемым) в отношении двигательных нарушений.

Терапия Мирапексом и препаратами леводопы достоверно уменьшила тяжесть бради- и гипокинезии, ригидности, а также постуральной неустойчивости. Достоверных различий между эффективностью терапии препаратами леводопы и агонистом дофамина Мирапекса в отношении этих симптомов обнаружено не было. В отличие от терапии препаратами леводопы, Мирапекс оказал яркое и достоверное влияние на тремор покоя.

Табл.4. Эффективность терапии в отношении симптомов

БП.

Показатели	% улучшения на фоне терапии Мирапексом	% улучшения на фоне терапии Мадопаром ГСС
тремор покоя	66	0
бради-и гипокинезия	39.8	25.42
ригидность	48	34.38
постуральная неустойчивость	31.64	36.6

Результатом терапии агонистом дофамина Мирапексом и препаратами леводопы явилось достоверное уменьшение тяжести феномена "изнашивания" (ночных и утренних двигательных нарушений, дневных предсказуемых флуктуаций). При этом значимых различий эффективности препаратов в отношении данной формы флуктуаций выявлено не было. Однако была отмечена тенденция ( $0.05 < P < 0.1$ ) к более полной коррекции утренних двигательных расстройств у пациентов с феноменом "изнашивания" при назначении Мадопара ГСС. В отличие от терапии Мирапексом, которая позволила скорректировать двигательные флуктуации различной степени тяжести (как феномен "изнашивания", так и синдром "включения-выключения"), назначение пролонгированного препарата леводопы Мадопара ГСС (в сочетании с Мадопаром Диспергируемым) не оказало достоверного влияния на синдром "включения-выключения". На фоне дофаминергической терапии достоверно сократилась тяжесть ночной дистонии и дневной дистонии периодов «выключения». Значимых различий эффективности Мирапекса и Мадопара ГСС в отношении дистонии «выключения» отмечено не было.

Табл.5. Эффективность терапии в отношении двигательных флуктуаций и дистонии «выключения».

Показатели	% улучшения на фоне терапии Мирапексом	% улучшения на фоне терапии Мадопаром ГСС
ночные двигательные нарушения	50.6	36.7
утренние двигательные нарушения	48	51.7
дневные предсказуемые флуктуации	57.1	58
непредсказуемые флуктуации (синдром «включения-выключения»)	64.3	0
ночная дистония	58.3	38.5
дистония дневных периодов «выключения»	67.5	70

При назначении агониста дофамина Мирапекса был отмечен достоверный негативный эффект в отношении наиболее тяжелых форм дискинезий периода "включения" – дискинезий "лечебного плато". На фоне терапии Мадопаром ГСС выявлялось положительное воздействие на дискинезий "пика дозы".

4. Сравнительная эффективность терапии агонистом дофамина Мирапексом (прамипексолом) и пролонгированным препаратом леводопы Мадопаром ГСС в отношении когнитивных нарушений.

В ходе терапии дофаминергическими препаратами была отмечена положительная динамика со стороны когнитивных функций. Причем при приеме агониста дофамина Мирапекса наиболее значимой явилась динамика со стороны показателей активности лобных (регуляторных) функций в виде улучшения показателя внимания, повышения речевой активности, уменьшения инертности и аспонтанности, улучшения способности поддерживать эффективную стратегию мышления и способности к переключению; сокращения временных характеристик психомоторных реакций. Результатом проведенной терапии препаратами леводопы явилась