

УДК 616.858-008.6-082

*И.С. Петухова<sup>1</sup>, О.А. Васильева<sup>2</sup>, О.Б. Бондарь<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования*

*<sup>2</sup>ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков*

## **БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА И КОМПЛЕКСНАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ НА РАННИХ СТАДИЯХ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Изучены эффективность и целесообразность комплексной медикаментозной терапии в виде базисной терапии неэрголиновым агонистом дофаминовых рецепторов Мирепексом (прамипексол) и нейропротекторными препаратами (ноофен, милдронат, витамин Е, кавинтон) у больных с болезнью Паркинсона на ранних стадиях заболевания. Дана положительная оценка применения данного медикаментозного комплекса в виде снижения проявлений двигательных, вегетативных, психоастенических нарушений у больных с болезнью Паркинсона на ранних стадиях заболевания, а также возможности профилактики быстрого прогрессирования заболевания.

**Ключевые слова:** *болезнь Паркинсона, Мирепекс, шкала Хен и Яра, комплексная терапия.*

### **Введение**

Болезнь Паркинсона страдает около 7–10 млн человек на земном шаре. Данную патологию диагностируют примерно в 120–180 случаях на 100 тыс. населения. У 85–90% пациентов болезнь носит первичный идиопатический характер (точная причина неизвестна), 15–25% пациентов имеют генетическую отягощённость по болезни Паркинсона. У мужчин эта болезнь развивается несколько чаще (приблизительно в 1,5 раза), чем у женщин [1–7].

В Украине в 2011 г., согласно данным официальной статистики Министерства здравоохранения Украины, зарегистрировано 23076 больных с болезнью Паркинсона, что на 100 тыс. населения составляет 61,4 случая. Ежегодно болезнью Паркинсона заболевают от 2000 до 2500 жителей Украины [1, 2].

Болезнь Паркинсона – наиболее частое заболевание пожилого возраста (после 60 лет её распространённость достигает 1–4% от общей патологии) [1–3, 8]. Процесс старения проявляется уменьшением объёма и массы головного мозга и уменьшением числа синаптических связей; кроме уменьшения числа церебральных рецепторов, имеет место и медиаторная церебральная недостаточность.

Согласно современному определению, болезнь Паркинсона – хроническое прогресси-

рующее заболевание головного мозга, обусловленное дегенерацией дофаминергических нейронов nigrostriарной субстанции с накоплением в них белка альфа-синуклеина и образованием особых внутриклеточных включений (телец Леви), соответственно понижением содержания дофамина, что клинически проявляется сочетанием гипокинезии с ригидностью, тремором покоя и постуральной неустойчивостью, а также широким спектром немоторных проявлений (психических, вегетативных, сенсорных и др.) [1, 2]. Nigrostriарный путь является одним из трёх основных дофаминовых путей головного мозга: nigrostriарный (двигательная активность, экстрапирамидная система), мезокортикальный (пути мотивации и эмоциональные реакции), мезолимбический (продуцирование чувства удовольствия, ощущение желаний и награды), которые тесно взаимосвязаны.

Нейродегенеративную нуклеинопатию при болезни Паркинсона обуславливают генетическая предрасположенность, а также следующие патогенетические механизмы: нарушение функционирования митохондрий и избыточное образование активных форм кислорода (окислительный стресс), увеличение внутриклеточной концентрации кальция в результате воздействия избыточного количества возбуждающих аминокислот (феномен

© И.С. Петухова, О.А. Васильева, О.Б. Бондарь, 2018

эксайтотоксичности), воспалительная реакция микроглии.

Современная концепция лечения данной болезни предполагает два стратегических подхода: поиск средств, способных замедлить или остановить её прогрессирование, и создание новых более эффективных способов симптоматической терапии. Планируя стратегию лечения, врач имеет в своём арсенале потенциально разные варианты медикаментозной терапии, оперативное лечение, нелекарственные терапевтические подходы, адаптивные мероприятия и методы социальной поддержки больных [1–3, 8].

Принципы медикаментозной терапии болезни Паркинсона в значительной степени основаны на современных представлениях о функционировании дофаминергического сигнала и патогенезе нейродегенеративных заболеваний. Они направлены на увеличение синтеза дофамина в мозге, стимулирование дополнительного выброса дофамина из пресинаптической терминали и блокирование его обратного поглощения пресинаптическими структурами, задержку распада (катаболизма) дофамина, стимулирование постсинаптических дофамин-рецепторов, препятствие прогрессирующей гибели нейронов и замедление течения заболевания [3, 8].

Начальная стадия заболевания сопровождается обычно слабо- или умеренно выраженными клиническими проявлениями, которые вполне успешно можно контролировать не леводопой, а менее сильнодействующими дофаминергическими средствами, не содержащими леводопу [3]. К числу таких препаратов относятся амантадины (амантин, мидантан и ПК-Мерц), селективные ингибиторы MAO (юмекс, селегилин) и, конечно, агонисты дофаминовых рецепторов (аналоги дофамина по химической структуре: прамипексол, бромокриптин, перголид и др.). На сегодняшний день это самая многочисленная группа противопаркинсонических средств, список которых продолжает пополняться всё новыми и новыми формами.

Ограниченность периода высокой эффективности препаратами леводопы заставляет откладывать назначение дофаминергических препаратов до того момента, когда другие противопаркинсонические средства окажутся не в состоянии корректировать нарастающие двигательные нарушения. Ряд исследований показал, что агонисты дофамин-рецепторов у части больных не уступают по эффективно-

сти препаратам леводопы и позволяют отсрочить их назначение или снизить дозы без потери эффективности с минимальными побочными эффектами [1–8]. Именно этот комплекс фармакологических средств рекомендуется для лечения начальных (I–II) стадий болезни Паркинсона. Лечение начальных стадий заболевания указанными средствами возможно как в виде монотерапии, так и в виде различных комбинаций перечисленных препаратов.

Учитывая общие патогенетические механизмы нейродегенеративных поражений мозга, перспективным направлением следует считать добавление к специфическому дофамин-стимулирующему лечению у больных с болезнью Паркинсона различных нейропротекторных и антиоксидантных препаратов [5–10]. Однако изучению применения комплексной медикаментозной коррекции на ранних стадиях болезни Паркинсона уделено недостаточно внимания, что снижает эффективность лечения и профилактики прогрессирования течения паркинсонизма. Больные болезнью Паркинсона требуют комплексного лечения для снижения осложнений дофаминергической терапии, улучшения качества жизни и сохранения работоспособности на ранних стадиях заболевания [1, 3, 6]. Всё изложенное побудило нас провести данное исследование.

**Цель работы** – изучить эффективность и целесообразность комплексной медикаментозной терапии в виде базисной терапии неэрголиновым агонистом дофаминовых рецепторов Мирапексом (прамипексол) и нейропротекторными препаратами (ноофен, милдронат, витамин E, кавинтон) у больных с болезнью Паркинсона на ранних стадиях заболевания.

#### **Материал и методы**

В исследование были включены 17 человек, 10 мужчин и 7 женщин, в возрасте от 47 до 75 лет. Период наблюдения 3–6 месяцев. Все больные были распределены на две группы. Первую группу составили 8 человек с болезнью Паркинсона I–II стадий, получавших базисную терапию + комплексную медикаментозную терапию; 2-ю – 9 человек с болезнью Паркинсона I–II стадий, получавших только противопаркинсоническую терапию (таблица). Для дифференциальной диагностики и оценки эффективности терапии больным было предложено пройти шкалу Хен и Яра (M. Hoehn, M.D. Jahr, 1967). Также все больные проходили тщательное клинико-неврологическое, соматическое и инструмен-

Таблиця 1. Розподілення хворих з захворюванням Паркінсона за групами

Група хворих з захворюванням Паркінсона	Пол		Стадія захворювання		Форма захворювання		Тривалість захворювання	
	чол	жін	I	II	акинетико-ригидно-дрожательная	ригидно-акинетико-дрожательная	2-3 роки	5 років
1-я з комплексною терапією	5	3	5	3	4	4	4	4
2-я з базисною терапією	5	4	4	5	5	4	6	3
Всього (чол)	10	7	9	8	9	8	10	7

тальне обстеження. Клиничко-неврологічне обстеження включало аналіз пред'являемих скарг, об'єктивну оцінку неврологічного статусу хворого, анамністичні дані про хворого і його найближчих родичів – зв'язок захворювання з екзогенними впливами (травмами, інфекціями, інтоксикаціями, опухлями і пр.). Соматичний статус всіх включених в дослідження пацієнтів був компенсованим.

#### Результати і їх обговорення

Виконано аналіз особливостей перебігу захворювання Паркінсона в залежності від стадії захворювання і його лікування, розроблено схему комплексного лікування хворих на ранніх стадіях захворювання з урахуванням патогенезу захворювання і можливих ускладнень дофамінергічних препаратів, вивчено ефективність і цілесобразність комплексної медикаментозної терапії в формі базисної терапії неэрголіновим агоністом дофамінових рецепторів Мирапексом (прамипексол) і нейропротекторними препаратами (ноофен, милдронат, вітамін Е, кавінтон) у хворих з захворюванням Паркінсона з початковими стадіями захворювання.

Після неврологічного обстеження і тестування за шкалою Хен і Яра (M. Hoehn, M.D. Jahrg, 1967) у пацієнтів 1-ї групи в 5 випадках (62,5%) була виявлена I стадія захворювання в формі односторонньої ригідності кінцівок і обмеженої руховості (акинезії), легкого геміпаркінсонічного тремору спокою, в 3-х випадках (37,5%) – II стадія захворювання в формі двохстороннього проявлення моторних симптомів (білатеральний паркінсонізм) і деяких немоторних вегетативних дисфункцій і легкої інсомнії без ознак порушення рівноваги.

У 2-ї групі після обробки даних кліничко-неврологічного обстеження і те-

стирування за шкалою Хен і Яра у 4-х хворих (44,5%) була діагностована I стадія – тремор, акинезія і ригідність, мають односторонній характер (геміпаркінсонізм), у 5 хворих (55,5%) – II стадія в формі білатеральних моторних симптомів без ознак порушення рівноваги, також легких вегетативних і емоціональних порушень. Скарги на деяке зниження працездатності і соціальної активності пред'являли всі пацієнти обох груп. Хворі 2-ї групи отримували тільки базисну терапію – неэрголіновий агоніст дофамінових рецепторів Мирапекс (1,5 мг/сут в 3 прийоми) довготривало.

Всі хворі 1-ї групи в перебігу 3-х місяців спостереження отримували базисну протипаркінсонічну терапію в формі неэрголінового агоніста дофамінових рецепторів Мирапекса (1,5 мг/сут в 3 прийоми) + комплексну терапію (ноофен, милдронат, вітамін Е, кавінтон). Додаткова терапія проводилася за індивідуально розробленою схемою, представленою в табл. 2.

Після проведеного комплексного лікування в перебігу 3-х місяців у 5 хворих 1-ї групи з початковими (I–II) стадіями захворювання Паркінсона була виявлена позитивна неврологічна динаміка в формі зменшення вираженості моторних симптомів – тремора, акинезії, ригідності при односторонньому ураженні (в середньому на 50%) і зниження вегетативних і психоемоціональних проявів на 80%, у 2-х хворих з білатеральним паркінсонізмом також було відзначено зниження рухових порушень (в середньому на 40%) з покращенням немоторних проявів. У одного хворого з II стадією захворювання Паркінсона не було вираженої позитивної динаміки, так як в час лікування виникли несподівані психоемоціональні навантаження за сімейними обставинами. Після застосування додаткової

Таблиця 2. Типи лікування хворих з захворюванням Паркінсона

Назначення	1-я тиждень	2-я тиждень	3-я тиждень	4-12-я тиждень
<i>Базова терапія для хворих 1-ї та 2-ї груп</i>				
Мирапекс	0,125 мг 3 рази/сут (0,375 мг/сут)	0,25 мг 3 рази/сут (0,75 мг/сут)	0,5 мг 3 рази/сут (1,5 мг/сут)	0,5 мг 3 рази/сут (1,5 мг/сут)
<i>Додаткова терапія для хворих 1-ї групи</i>				
Ноофен	по 250 мг 2 рази/сут	по 250 мг 3 рази/сут	по 250 мг 2 рази/сут	по 250 мг 1 рази/сут
Милдронат	по 250 мг 2 рази/сут	по 250 мг 2 рази/сут	по 250 мг 2 рази/сут	по 250 мг 1 рази/сут
Вітамін Е	100 мг 1 рази/сут	100 мг 1 рази/сут	100 мг 1 рази/сут	
Кавинтон	в/в крапельно в дозі 5 мг в 100 мл 0,9% раствору NaCl через день № 3	в/в крапельно в дозі 5 мг в 100 мл 0,9% раствору NaCl через день № 3	по 5 мг 3 рази/сут	по 5 мг 2 рази/сут

ної терапії пацієнти 1-ї групи в 90% отримали підвищення активності і работоспособності, що привело до покращення якості їх життя.

Нежелательних серйозних побічних явищ в час лікування у пацієнтів обох груп виявлено не було.

При порівнянні ефективності лікування і динаміки неврологічних симптомів у хворих 2-ї групи з початковими (I–II) стадіями захворювання Паркінсона на фоні базової терапії в формі неерголінового агоніста дофамінових рецепторів Мирапекса (1,5 мг/сут в 3 прийоми) були отримані наступні результати: у 3-х (33,3%) хворих з I стадією та 2-х (22,2%) з II стадією відзначалося покращення моторних функцій, у 3-х хворих неврологічна картина стабілізувалася без негативної динаміки. У хворих з позитивною симптоматикою відзначалося також покращення активності і емоційного фону. У одного хворого відзначалися побічні дозозалежні ефекти від дофаміно-агоністів (сонливість і гіпотензія), тому дозу Мирапекса 1,5 мг/сут з поверненням до 0,75 мг/сут, після чого побічні явища купувалися. Однак в зв'язі з тим, що не відзначалося жодної позитивної динаміки моторних симптомів, хворому було рекомендовано перейти на прийом Леводопи/карбидопи.

Таким чином, на фоні застосування неерголінового агоніста дофамінових рецепторів Мирапекса (в дозах 1,5 мг/сут в 3 прийоми) у хворих з початковими (I–II) стадіями захворювання Паркінсона в обох досліджуваних групах була відзначена позитивна дина-

міка в формі регресу неврологічної патології – нормалізація моторних функцій і зниження немоторних проявів захворювання Паркінсона.

У пацієнтів 1-ї групи на фоні комплексного лікування з додаванням нейропротекторної та антиоксидантної терапії позитивний ефект в 58,8% був більш вираженим з боку як зменшення моторної симптоматики, так і немоторних проявів, покращення загального стану і якості життя.

Сказанне свідчить про хороше положення ефекту застосування комплексного лікування хворих з початковими стадіями захворювання Паркінсона (базисної протипаркінсонічної терапії неерголіновим агоністом дофамінових рецепторів Мирапексом (прамипексол) і нейропротекторними препаратами (ноофен, милдронат, вітамін Е, кавинтон) для патогенетичного впливу на механізми ураження головного мозку. Мирапекс (прамипексол) в середньотерапевтичних дозах, як агоніст дофамінових рецепторів, за рахунок стимулювання дофамінових рецепторів в цільовій тканині зменшує дефіцит рухової активності, захищає дофамінові нейрони від дегенерації, виникаючої в відповідь на ішемію або метамфетамінову нейротоксичність, і показує достатню ефективність і хорошу переносимість, дозволяє проявити терапевтичний ефект при мінімізації суточних доз і побічних ефектів у пацієнтів з початковими стадіями захворювання Паркінсона. Комплекс ноотропних і антиоксидантних засобів в свою чергу посилює нейропротекторний

и терапевтический эффект противопаркинсонической терапии неэрголоиновыми агонистами дофаминовых рецепторов.

Мы планируем и в дальнейшем вести динамическое наблюдение за больными с данной патологией, а особенно за больными, у которых не было положительной динамики,

проводить коррекцию противопаркинсонических базовых препаратов и улучшать тактику комплексной патогенетической фармакологической терапии для возможности отсрочить темпы прогрессирования паркинсонизма, добиться контроля симптомов заболевания и улучшить качество жизни больного.

### Литература

1. Вопросы и ответы в неврологии: справочник врача / под ред. Т.С. Мищенко. – К. : ООО «Доктор-Медиа», 2012. – С. 423.
2. Рекомендації щодо діагностики та лікування хвороби Паркінсона (ч. I) / І.М. Карабань, В.В. Безруков, Ю.І. Головченко, В.І. Цимбалюк // *НейроNews*. – 2017. – № 9 (92). – С. 33–58.
3. *Карабань И.Н.* Леводоба/карбидоба пролонгированного высвобождения в лечении болезни Паркинсона / И.Н. Карабань // *Международный неврологический журнал*. – 2018. – № 3 (97). – С. 74–75.
4. *Петухова И.С.* Особенности медикаментозной коррекции астенического синдрома у больных симптоматической эпилепсией / И.С. Петухова, О.А. Васильева // *Експериментальна і клінічна медицина*. – 2016. – № 4 (63). – С. 108–111.
5. *Jankovic J.* Parkinson's disease: clinical features and diagnosis / J. Jankovic // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2008. – Vol. 79, № 4. – P. 368–376.
6. Parkinson's Foundation // <http://parkinson.org>
7. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Chapter 449: Parkinson's disease and other movement disorders // <https://accessmedicine.mhmedical.com>
8. Рекомендації щодо діагностики та лікування хвороби Паркінсона (ч. II) / І.М. Карабань, В.В. Безруков, Ю.І. Головченко, В.І. Цимбалюк // *НейроNews*. – 2017. – № 10 (93). – С. 50–68.
9. *Голубев В.Л.* Алгоритм лечения ранних стадий болезни Паркинсона / В.Л. Голубев // *Нервные болезни*. – 2005. – № 4. – С. 9–13.
10. *Васильева О.А.* Некоторые особенности неврологических нарушений и вегетативной деятельности у больных эпилепсией и их медикаментозная коррекция / О.А. Васильева, Г.Ф. Череватенко, И.С. Петухова // *Вісник епілептології*. – 2011. – № 5 (35–36). – С. 60–68.

### References

1. Mishchenko T.S. (Ed.) (2012). *Voprosy i otvety v nevrolohii: spravochnik vracha* [Questions and answers in neurology: a doctor's handbook]. Kyiv : ООО «Doktor-Media», 423 p. [in Russian].
2. Karaban I.M., Bezrukov V.V., Holovchenko Yu.I., Tsybaliuk V.I. (2017). Rekomendatsii shchodo diahnostryky ta likuvannia khvoroby Parkinsona (ch. 1) [Recommendations for the diagnosis and treatment of Parkinson's disease (Part I)], *NeiroNews*, № 9 (92), pp. 33–58 [in Ukrainian].
3. Karaban I.N. (2018). Levodopa/karbidopa prolonhirovanoho vysvobozhdeniia v lechenii bolezni Parkinsona [Levodopa/carbidopa prolonged release in the treatment of Parkinson's disease]. *Mezhdunarodnyi nevrolohicheskii zhurnal – International Neurological Journal*, № 3 (97), pp. 74–75 [in Russian].
4. Petukhova I.S., Vasilieva O.A. (2016). Osobennosti medikamentoznoy korrektsii astenicheskoho sindroma u bolnykh simptomaticheskoi epilepsii [Features of drug correction of asthenic syndrome in patients with symptomatic epilepsy]. *Eksperimentalna i klinichna meditsina – Experimental and Clinical Medicine*, № 4 (63), pp. 108–111 [in Russian].
5. Jankovic J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 79, № 4, pp. 368–376.
6. *Parkinson's Foundation* // <http://parkinson.org>
7. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Chapter 449: Parkinson's disease and other movement disorders // <https://accessmedicine.mhmedical.com>
8. Karaban I.M., Bezrukov V.V., Holovchenko Yu.I., Tsybaliuk V.I. (2017). Rekomendatsii shchodo diahnostryky ta likuvannia khvoroby Parkinsona (ch. II). [Recommendations for the diagnosis and treatment of Parkinson's disease (Part II)]. *NeiroNews*, № 10 (93), pp. 50–68 [in Ukrainian].

9. Golubev V.L. (2005). Algoritm lecheniya rannikh stadiy bolezni Parkinsona [The algorithm for the treatment of early stages of Parkinson's disease]. *Nervnyie bolezni – Nervous diseases*, № 4, pp. 9–13 [in Russian].

10. Vasilieva O.A., Cherevatenko H.F., Petukhova I.S. (2011). Nekotoryie osobennosti nevrolohicheskikh narushenii i vehetativnoi deiatelnosti u bolnykh epilepsiei i ikh medikamentoznaia korrektsiia [Some features of neurological disorders and vegetative activity in patients with epilepsy and their medical correction]. *Visnyk epileptologii – News of the Epiphology*, № 5 (35–36), pp. 60–68 [in Russian].

**I.S. Петухова, О.А. Васильєва, О.Б. Бондар**

#### **ХВОРОБА ПАРКІНСОНА І КОМПЛЕКСНА МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПІЯ НА РАННІХ СТАДІЯХ ЗАХВОРЮВАННЯ**

Вивчено ефективність і доцільність комплексної медикаментозної терапії у вигляді базисної терапії неерголіновим агоністом дофамінових рецепторів Мірапексом (праміпексол) і нейропротекторними препаратами (ноофен, мілдронат, вітамін Е, кавінтон) у хворих з хворобою Паркінсона на ранніх стадіях захворювання. Дана позитивна оцінка застосуванню даного медикаментозного комплексу у вигляді зниження проявів рухових, вегетативних, психоастеничних порушень у хворих з хворобою Паркінсона на ранніх стадіях захворювання, а також можливості профілактики швидкого прогресування захворювання.

**Ключові слова:** хвороба Паркінсона, Мірапекс, шкала Хен і Яра, комплексна терапія.

**I.S. Petukhova, O.A. Vasilyeva, O.B. Bondar**

#### **PARKINSON'S DISEASE AND INTEGRATED MEDICAMENTAL THERAPY AT THE EARLY STAGES OF DISEASE**

The article contains data on the study of the effectiveness and usefulness of complex medication in the form of a basic therapy with the nonergolin agonist dopamine receptors Mirapex (pramipexole) and neuroprotective drugs (noophen, mildronate, vitamin E, cavinton) in patients with Parkinson's disease in the early stages of the disease. A positive evaluation of the use of this medication complex in the form of decreased motor, vegetative, psychoasthenic disorders in patients with Parkinson's disease in the early stages of the disease, as well as the possibility of preventing rapid disease progression is given.

**Keywords:** Parkinson's disease, Mirapex, scale of Hoekh and Jahr, complex therapy.

*Надійшла до редакції 30.08.18.*

#### **Відомості про авторів**

*Петухова Ілона Серопівна* – кандидат медичних наук, доцент кафедри неврології і нейрохірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Адреса: Україна, 61176, м. Харків, вул. Амосова, 58.

Тел.: +380503236528.

E-mail: [ilonaspetukhova@gmail.com](mailto:ilonaspetukhova@gmail.com)

*Васильєва Ольга Олександрівна* – кандидат медичних наук, доцент, старший науковий співробітник відділу невідкладної наркології і психіатрії ДУ «Інститут неврології, психіатрії і наркології НАМН України».

*Бондар Оксана Борисівна* – кандидат медичних наук, асистент кафедри неврології і нейрохірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти.