

## ПРОБЛЕМЫ СТАРТОВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

Светлана Борисовна САЮТИНА, Владимир Викторович ШПРАХ

*Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России  
664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100*

Цель исследования – изучение факторов, ограничивающих стартовую терапию нелеводопосодержащими противопаркинсоническими препаратами в пожилом возрасте, и оценка длительности их применения в зависимости от типа прогрессирования болезни Паркинсона. **Материал и методы.** Выполнено проспективное 4-летнее исследование 52 пациентов с дебютом болезни Паркинсона (1,5–2 стадия по Хену и Яру) в возрасте 65 лет и старше (средний возраст  $71,8 \pm 4,3$  года). 42 пациентам было проведено суточное мониторирование артериального давления. **Результаты и их обсуждение.** Выявлено, что 61,5 % пациентов с дебютом болезни Паркинсона в пожилом возрасте имели ограничения к назначению нелеводопосодержащих препаратов в виде стартовой монотерапии. В 23 % случаев ортостатическая гипотензия ограничивала применение агонистов дофаминовых рецепторов. Ишемическая болезнь сердца с хронической сердечной недостаточностью 2 степени у 17,3 % пациентов исключала возможность назначения пирибедила, препаратов амантадина. Применение гидрохлоротиазида, наличие закрытоугольной глаукомы и гиперплазии или аденомы предстательной железы являлись противопоказаниями для назначения препаратов амантадина в 19,2, 7,7 и 13,5 % случаев соответственно. Пациенты с медленным или умеренным темпом прогрессирования заболевания принимали нелеводопосодержащие препараты в среднем  $2,6 \pm 0,6$  года, с быстрым прогрессированием болезни –  $0,8 \pm 0,4$  года. Анализ результатов суточного мониторирования артериального давления выявил высокую частоту «нон-дипперов» (86 %) и пациентов с ортостатической гипотензией (42,9 %).

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, пожилой возраст, стартовое лечение, ортостатическая гипотензия.

Стартовая заместительная терапия при болезни Паркинсона (БП) у лиц пожилого и старческого возраста нередко сопряжена с определенными соматическими ограничениями, связанными как с прогрессирующим нейродегенеративным процессом, так и с коморбидными заболеваниями. Инициальное лечение у лиц старше 70 лет предусматривает применение препаратов леводопы в виде монотерапии или в комбинации с агонистами дофаминовых рецепторов (АДР), амантадинами, ингибиторами моноаминоксидазы [1]. Подобная тактика связана с предполагаемой небольшой продолжительностью жизни у этих пациентов в отличие от лиц, заболевших в молодом или среднем возрасте. Считается, что профилактика ожидаемых и неизбежных осложнений леводопотерапии у пожилых пациентов имеет небольшое значение. Тем не менее клинические наблюдения показывают, что в некоторых случаях поздний дебют БП сопряжен с относительно доброкачественным ее течением, хорошим ответом на

нелеводопосодержащие препараты в виде монотерапии, что позволяет отсрочить время начала приема препаратов леводопы. В то же время прогрессирующая периферическая симпатическая денервация, нарушения центральной вегетативной регуляции вызывают значительные колебания артериального давления (АД), что ограничивает использование нелеводопосодержащих средств у пожилых людей.

Ортостатическая гипотензия (ОГ), артериальная гипертензия (АГ), нарушения циркадного ритма АД могут усугублять тяжесть заболевания и увеличивать цереброваскулярный риск при БП. В отдельных исследованиях показано, что поражение белого вещества головного мозга микрососудистого генеза при БП ассоциируется с более ранним развитием деменции [2, 4], акинетико-ригидной формой заболевания [6], ранними постуральными нарушениями [3]. Для рационального выбора противопаркинсонического препарата для стартовой терапии в пожилом возрасте необ-

ходима комплексная информация о соматическом состоянии пациента, его коморбидных заболеваниях, предполагаемом характере течения БП.

Цель исследования – изучить факторы, ограничивающие стартовую терапию нелеводопосодержащими противопаркинсоническими препаратами (АДР, ингибиторы моноаминоксидазы, препараты амантадина) в пожилом возрасте, оценить длительность их применения в форме монотерапии в зависимости от типа прогрессирования болезни Паркинсона.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное 4-летнее исследование 52 пациентов с дебютом БП (1,5–2 стадия по Хену и Яру) в возрасте 65 лет и старше (средний возраст  $71,8 \pm 4,3$  года). Диагноз устанавливали согласно МКБ-10. Диагноз БП верифицировали в соответствии с международными клинико-диагностическими критериями Банка головного мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании. Степень тяжести БП определяли с помощью Унифицированной рейтинговой шкалы оценки проявлений БП (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS). Стадию заболевания оценивали по шкале Хена и Яра.

Анализ когнитивных нарушений проводился с использованием критериев Н.Н. Яхно, МКБ-10 и модифицированных критериев R. Petersen [8]. Нейропсихологическое исследование включало применение шкалы краткого исследования психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE), батареи тестов исследования лобных функций (Frontal Assessment Battery, FAB), теста рисования часов (Clock Drawing Test, CDT), оценки вербальных ассоциаций (литеральных и категориальных). Аффективные нарушения изучали с помощью госпитальной шкалы оценки тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Наличие ОГ оценивали по результатам

ортостатической пробы (тест Шеллонга). 42 пациентам было проведено суточное мониторирование АД (СМАД). Использовался аппарат «BPLab-2» (МЕДТЕХ, Москва), с основным осциллометрическим методом, интервалом между измерениями 30 минут днем и 60 минут ночью.

Обследование пациентов осуществлялось после подписания ими добровольного информированного согласия согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований. Данное исследование было рассмотрено и одобрено этическим комитетом Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования (протокол заседания № 3 от 21.06.2012).

Фактические данные представлены в виде среднего  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). Для независимых групп оценка статистической значимости различий средних величин проводилась с помощью параметрического  $t$ -теста Стьюдента (при нормальном распределении), непараметрических критериев Манна – Уитни и  $\chi^2$ . Для зависимых групп использовались  $t$ -тест Стьюдента для связанных выборок и критерий Вилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ инициальной заместительной терапии показал, что более половины (61,5 %) пациентов с дебютом БП в пожилом возрасте имели ограничения к назначению нелеводопосодержащих препаратов в виде стартовой монотерапии (таблица). Наиболее частым относительным противопоказанием к применению АДР была ОГ, выявляемая в 23 % случаев при проведении ортостатической пробы. При этом лишь в 3,9 % наблюдений ОГ клинически проявлялась в форме синкопальных

Таблица

Частота ограничений к назначению нелеводопосодержащих препаратов при стартовой терапии у пожилых пациентов с болезнью Паркинсона

Наименование ограничения или противопоказания	Препарат, назначение которого ограничено	Частота ограничения или противопоказания, %
Ортостатическая гипотензия	Агонисты дофаминовых рецепторов	23,1
ИБС с хронической сердечной недостаточностью 2 стадии и выше	Пирибедил, препараты амантадина	17,3
Прием гидрохлортиазида	Препараты амантадина	19,2
Закрытоугольная глаукома	Агонисты дофаминовых рецепторов, препараты амантадина	7,7
Гиперплазия или аденома предстательной железы	Препараты амантадина	13,5

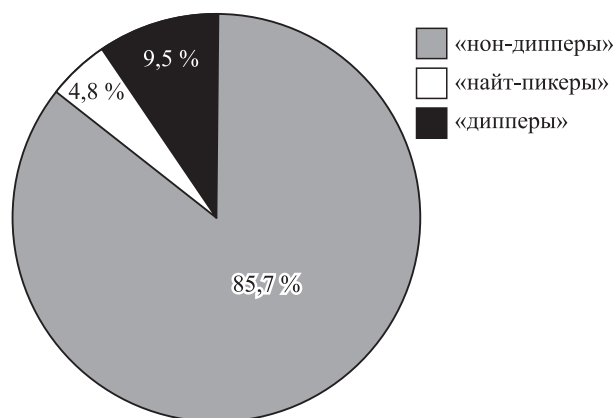


Рис. 1. Распределение пациентов с болезнью Паркинсона по степени снижения ночного артериального давления

состояний. Ишемическая болезнь сердца с хронической сердечной недостаточностью 2 стадии исключала возможность назначения пирибедила и препаратов амантадинов в полной терапевтической дозе в 17,3 % случаев. Прием гидрохлортиазида, наличие закрытоугольной глаукомы и гиперплазии или аденомы предстательной железы являлись противопоказаниями для назначения препаратов амантадина в 19,2, 7,7 и 13,5 % случаев соответственно.

Анализ результатов проспективного наблюдения показал, что пациенты с медленным или средним темпом прогрессирования заболевания (67,3 %) удовлетворительно отвечали на монотерапию АДР или их комбинацию с препаратами амантадина в течение  $2,6 \pm 0,6$  года. Длительность БП у этих больных без постуральных нарушений составила  $3,7 \pm 0,3$  года. При быстром прогрессировании БП (32,7 %) длительность заместительной терапии без препаратов леводопы составила  $0,8 \pm 0,4$  года. У этой группы пациентов отмечалось более быстрое развитие постуральных нарушений (через  $1,8 \pm 0,5$  года). Учитывая, что ОГ была наиболее частой причиной ограничения применения нелеводопосодержащих препаратов, 42 пациентам было проведено СМАД в течение первого года после выявления БП. Систолическое АД днем было  $131,4 \pm 10,2$ , диастолическое –  $78,7 \pm 7,3$  мм рт. ст. ОГ наблюдалась у 42,9 % обследованных, при этом у трети пациентов она была бессимптомной. У 52,2 % больных с АГ, регулярно принимавших антигипертензивные препараты, зарегистрированы эпизоды повышения АД в дневные часы, что потребовало пересмотра базисной терапии.

Анализ результатов СМАД в ночные часы выявил высокую частоту «нон-дипперов» (сни-

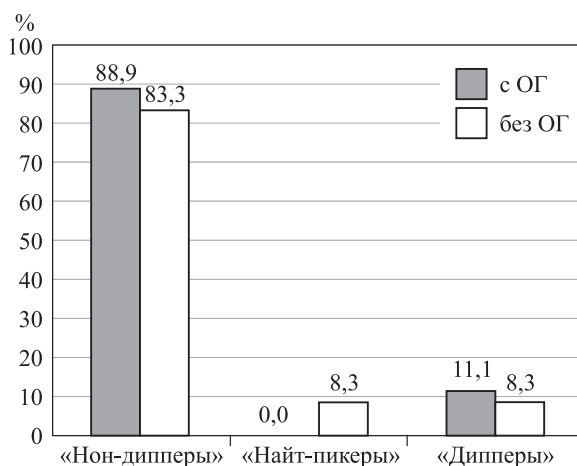


Рис. 2. Частота различных типов изменения ночного артериального давления у пациентов с ОГ и без нее, %

жение ночного систолического АД менее 10 %) среди исследуемых пациентов – 86 % случаев (рис. 1). Двое пациентов (4,8 %) были «найт-пикерами». Лишь в 9,5 % наблюдений отмечалось нормальное физиологическое снижение АД в интервале от 10 до 20 % («дипперы»). Среднее систолическое АД ночью было  $130,6 \pm 14,1$ , диастолическое –  $76,2 \pm 8,4$  мм рт.ст. «Нон-дипперы» статистически значительно чаще встречались среди пациентов с АГ, чем без нее (100 и 68 % соответственно). Анализ результатов не выявил корреляции между уровнем ночного АД и возрастом, формой и длительностью БП. Наличие ОГ также не влияло на частоту изменений ночного АД ( $p > 0,05$ ) (рис. 2). «Найт-пикеры» не имели проявлений ОГ в дневное время. У пациентов с ОГ систолическое и диастолическое АД в ночное время ( $138 \pm 5$  и  $78 \pm 3$  мм рт. ст. соответственно) было выше, чем в дневное ( $124 \pm 3$  и  $73 \pm 2$  мм рт. ст. соответственно) ( $p < 0,05$ ).

Характерная для БП гиперчувствительность сосудистых  $\alpha$ -адренорецепторов, развивающаяся на фоне прогрессирующей симпатической денервации, может способствовать вазоконстрикции при горизонтальном положении пациентов как в ночное, так и в дневное время (supine hypertension). Поэтому для пациентов с БП характерно повышение АД в горизонтальном положении. АГ в горизонтальном положении при проведении теста Шеллонга наблюдалась у 23,8 % пациентов, при этом во всех случаях у этих лиц ночное АД выходило за рамки физиологической нормы. 80 % лиц с АГ в горизонтальном положении были «нон-дипперами», остальные – «найт-пикерами». Пациенты с нормальным физиологическим ночным снижением АД не имели АГ в горизонтальном положении.

Таким образом, в нашем исследовании пациенты с БП демонстрировали значительную патологическую вариабельность АД как в дневные, так и в ночные часы. Полученные результаты соответствуют данным других исследователей. Изучение АД у пациентов с БП выявило высокую частоту ОГ (30–40 %) [9, 12], постпрандиальной гипотензии [7] и ночной гипертензии [9, 10, 12]. Патологический профиль ночного АД по данным СМАД встречается у более чем половины больных БП. Чаще всего как ночные, так и дневные патологические колебания АД протекают бессимптомно и остаются нераспознанными. Дефицит диагностики этих состояний является одной из наиболее важных практических проблем. Имеются свидетельства того, что патологические профили суточного АД (ОГ в дневные часы, ночная гипертензия, АГ в положении лежа) способны ускорять прогрессирование синуклеинопатий и негативно влиять на течение заболевания [5]. Так, в исследовании E. Stuebner и соавторов обнаружено, что «нон-дипперы» с БП имеют более тяжелые психотические расстройства, чем пациенты с нормальным АД в ночные часы [11].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая частота нарушений циркадного ритма АД у пациентов с БП в пожилом возрасте требуют обязательного включения СМАД в диагностический стандарт с целью оптимизации антигипертензивной, дофаминергической терапии и профилактики неблагоприятного течения заболевания, сердечно-сосудистых осложнений. Необходим индивидуальный подбор короткодействующих и пролонгированных противопаркинсонических и гипотензивных препаратов, особенно у пациентов с АГ и ОГ, ночной гипертензией. Назначение стартовой терапии пациентам пожилого возраста с БП требует более персонализированного подхода. Необходимо учитывать не только сопутствующие соматические заболевания, препараты базисной терапии, но и результаты СМАД. Целесообразно также проводить обязательный скрининг, включающий ортостатическую пробу, консультации кардиолога, уролога и измерение внутриглазного давления.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М.: МЕДпресс-информ, 2014. 384 с.
2. Bohnen N.I., Albin R.L. White matter lesions in Parkinson disease // *Nat. Rev. Neurol.* 2011. 7. (4). 229–236.
3. Bohnen N.I., Muller M.L., Zarzhevsky N., Koeppel R.A., Bogan C.W., Kilbourn M.R., Frey K.A., Albin R.L. Leucoaraiosis, nigrostriatal denervation and motor symptoms in Parkinson's disease // *Brain.* 2011. 134. (Pt. 8). 2358–2365.
4. Choi S.A., Evidente V.G., Caviness J.N., Shill H.A., Sabbagh M.N., Connor D.J., Hentz J.G., Adler C.H., Beach T.G. Are there differences in cerebral white matter lesion burdens between Parkinson's disease patients with or without dementia? // *Acta Neuropathol.* 2010. 119. (1). 147–149.
5. Fanciulli A., Strano S., Ndayisaba J.P., Goebel G., Gioffre L., Rizzo M., Colosimo C., Caltagirone C., Poewe W., Wenning G.K., Pontieri F.E. Detecting nocturnal hypertension in Parkinson's disease and multiple system atrophy: proposal of a decision-support algorithm // *J. Neurol.* 2014. 261. (7). 1291–1299.
6. Lee S.J., Kim J.S., Lee K.S., An J.Y., Kim W., Kim Y.I., Kim B.S., Jung S.L. The severity of leucoaraiosis correlates with the clinical phenotype of Parkinson's disease // *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2009. 49. (2). 255–259.
7. Luciano G.L., Brennan M.J., Rothberg M.B. Postprandial hypotension // *Am. J. Med.* 2010. 123. (3). 281.e1–281.e6.
8. Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C., Ivnik R.J., Tangalos E.G., Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome // *Arch. Neurol.* 1999. 56. (3). 303–308.
9. Sharabi Y., Goldstein D.S. Mechanisms of orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson disease // *J. Neurol. Sci.* 2011. 310. 123–128.
10. Sommer S., Aral-Becher B., Jost W. Nondipping in Parkinson's disease // *Parkinsons Dis.* 2011. 2011. ID 897586.
11. Stuebner E., Vichayanrat E., Low D.A., Mathias C.J., Isenmann S., Haensch C.A. Non-dipping nocturnal blood pressure and psychosis parameters in Parkinson disease // *Clin. Auton. Res.* 2015. 25. (2). 109–116.
12. Ziemssen T., Reichmann H. Cardiovascular autonomic dysfunction in Parkinson's disease // *J. Neurol. Sci.* 2010. 289. (1–2). 74–80.

## PROBLEMS OF INITIAL THERAPY IN PARKINSON'S DISEASE IN THE ELDERLY

Svetlana Borisovna SAYUTINA, Vladimir Viktorovich SHPRAKH

*Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of Minzdrav of Russia  
664049, Irkutsk, microdistrict Yubileyny, 100*

---

The purpose of research – to study the factors limiting initial treatment with non-levodopa antiparkinsonian drugs in the elderly and to estimate the duration of their use depending on progression type of Parkinson's disease. **Material and methods.** A prospective 4-year study of 52 patients with the onset of Parkinson's disease (stage 1.5–2 according Hoehn and Yahr scale) aged 65 years and older (mean age  $71.8 \pm 4.3$  years) has been carried out. 42 patients underwent the 24-hour blood pressure monitoring. **Results and discussion.** It has been revealed that 61.5 % of patients with the onset of Parkinson's disease in the elderly had limitations on the non-levodopa drugs prescribing in the form of starting monotherapy. Orthostatic hypotension limited the use of dopamine receptor agonists in 23 % of cases. Ischemic heart disease with chronic second degree cardiac insufficiency ruled out the possibility of piribedil and amantadine preparations prescribing in 17.3 % of patients. The hydrochlorothiazide administration, the presence of closed-angle glaucoma and prostate hyperplasia/adenoma were contraindications for the administration of amantadine preparations in 19.2 %, 7.7 % and 13.5 % of cases, respectively. Patients with slow or moderate rate of disease progression took non-levodopa drugs on average  $2.6 \pm 0.6$  years, with rapid disease progression –  $0.8 \pm 0.4$  years. Analysis of the results of daily arterial pressure monitoring revealed the high incidence of «non-dippers» (86 %) and patients with orthostatic hypotension (42.9 %).

---

**Key words:** Parkinson's disease, elderly age, starting treatment, orthostatic hypotension.

*Sayutina S.B. – candidate of medical sciences, assistant professor of the chair for neurology and neurosurgery,  
e-mail: ain2000@rambler.ru*

*Shprakh V.V. – doctor of medical sciences, professor, head of the chair for neurology and neurosurgery,  
e-mail: irkmapo@irk.ru*