

*Бриль Е.В.¹, Томский А.А.², Гамалея А.А.², Поддубская А.А.², Федорова Н.В.¹,
Губарева Н.Н.¹, Декопов А.В.², Левин О.С.¹*

Электростимуляция субталамического ядра в лечении развернутых стадий болезни Паркинсона

1 - Кафедра неврологии ГБОУ ДПО РМАПО, Центр экстрапирамидных заболеваний, г. Москва; 2 - ФГБНУ НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко, г. Москва

*Bril E.V., Tomskiy A.A., Gamaley A.A., Poddubskaya A.A., Fedorova N.V., Gubareva N.N.,
Dekopov A.V., Levin O.S.*

Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation for treatment in patients with advanced Parkinson's disease: One-year comparative research

Резюме

Данное исследование посвящено оценке эффективности электростимуляции (ЭС) субталамического ядра (STN) на развернутой стадиях болезни Паркинсона (БП). Обследовано 54 пациента с идиопатической БП, которым была проведена ЭС STN. Состояние пациентов оценивалось через год с помощью шкалы UPDRS в ON- и OFF-периоде. ЭС STN уменьшила тяжесть двигательных нарушений по шкале UPDRS III на 52,3% по сравнению с дооперационным уровнем. Тремор, ригидность, брадикинезия, постуральные нарушения уменьшились на 63,9 %, 53,9 %, 46,8 %, 48,4% соответственно. Повседневная активность (UPDRS II) улучшилась в OFF-периоде на 50,78 %. Эквивалентная доза леводопы была уменьшена на 64,6 %. Данное исследование продемонстрировало улучшение двигательных симптомов, уменьшение выраженности осложнений фармакотерапии, а также дозы леводопы.

Ключевые слова: электростимуляция субталамического ядра, болезнь Паркинсона, моторные флуктуации, лекарственные дискинезии

Summary

This study to assess the short-term efficacy and safety of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with advanced Parkinson's disease (PD). 54 consecutive patients with idiopathic Parkinson's disease treated with bilateral stimulation of the STN were studied. Parkinsonian status was assessed preoperatively and at 1 years postoperatively using the UPDRS scale in on and off-medication conditions. At 1 years follow-up, STN stimulation reduced the UPDRS motor score by 52,3 % compared to baseline in the OFF-medication conditions. Tremor, rigidity, bradykinesia, postural stability and gait (PIGD) improved by 63,9 %, 53,9 %, 46,8 %, 48,4%, respectively. UPDRS part II scores were reduced by 50,78 %. The overall dopaminergic drugs dose was reduced by 64,6 % after surgery. Our data demonstrate that: bilateral STN stimulation is relatively safe, improves the motor symptoms and drug-related motor complications of PD, and reduces the daily dosage of medication.

Key words: deep brain stimulation, Parkinson's disease, dopaminergic therapy, motor fluctuation, dyskinesia

Введение

В течение последних двух десятилетий во всем мире электростимуляция глубоких структур головного мозга заняла прочные позиции как эффективный метод коррекции осложнений длительной дофаминергической терапии у пациентов с болезнью Паркинсона (БП). [1,2,3,4,5,6,7]

Общепринятыми мишенями для электростимуляции (ЭС) при БП являются субталамическое ядро (STN), внутренний сегмент бледного шара (GPI), вентральное промежуточное ядро таламуса (VIM). Операцией, выполняемой наиболее часто, является ЭС STN. Правиль-

ный отбор больных для нейрохирургического лечения является важнейшим фактором благоприятного исхода хирургического лечения. Идеальным кандидатом для ЭС STN является пациент с ранним началом БП, хорошим ответом на препараты леводопы, имеющий осложнения фармакотерапии: лекарственные дискинезии и/или моторные флуктуации, которые не поддаются адекватной медикаментозной коррекции [3,4].

Существуют общепринятые международные критерии CAPSIT-PD, используемые для отбора больных на операцию [8]. При отборе необходимо учитывать множе-

ство факторов: возраст начала заболевания и к моменту операции, темп прогрессирования БП, тяжесть моторных симптомов, лекарственных дискинезий, моторных флуктуаций, а также немоторных симптомов, в том числе состояние когнитивных функций. Важны также разумные ожидания пациентов и их родственников относительно результатов операции. Не всем пациентам с БП показано хирургическое лечение [9,10]. По данным итальянского исследования Morgante L.[11] С соавторами, которые использовали специально разработанный опросник, основанный на критериях CAPSIT-PD, лишь 1,6% больных БП, удовлетворяли всем условиям. Однако данные другого исследования Национального фонда болезни Паркинсона – NPF-QII-study, демонстрируют, что среди 1835 пациентов БП, имеющих длительность заболевания более 10 лет – 22,1% (411) больных была проведена ЭС STN [12].

Несмотря на определенный опыт эффективного применения ЭС STN в различных нейрохирургических центрах, многие вопросы остаются неизученными. Так, недостаточно знаний о механизмах влияния ЭС STN на патофизиологию основных симптомов БП, психоэмоциональную сферу и перспективы фармакотерапии. В литературе дискутируется вопрос о том, на каких стадиях: ранних или более поздних рассматривать пациента в качестве кандидата для ЭС STN [13,14,15]. В настоящее время в литературе появился ряд исследований, сравнивающих результаты консервативного и нейрохирургического лечения больных БП [13,16,17].

Цель исследования: оценить эффективность двусторонней хронической электростимуляции субталамического ядра при болезни Паркинсона.

Материалы и методы

В настоящем исследовании проанализировано 54 пациента (19 женщин, 35 мужчин), которым были имплантированы системы для нейростимуляции STN (Medtronic) в НИИ нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко с 2003 по 2012 годы. Амбулаторное обследование проводилось в Центре экстрапирамидных заболеваний нервной системы МЗ РФ на базе кафедры неврологии ГБОУ ДПО РМАПО. Необходимо отметить, что в исследование были включены только те пациенты, которые удовлетворяли критериям включения.

БП диагностировали в соответствии с клинико-диагностическими критериями Банка головного мозга общества БП Великобритании [18]. Стадия БП оценивалась по шкале Хен-Яра [19] после 12-ти часового перерыва в приеме препаратов леводопы (OFF-период).

Общими показаниями к хирургическому лечению являлись: снижение эффективности адекватной медикаментозной терапии; осложнения длительной терапии леводопой: моторные флуктуации и/или медикаментозные дискинезии, не поддающиеся адекватной медикаментозной коррекции; выраженные клинические проявления заболевания вне действия дофасодержащих препаратов (ДСП), значительно нарушающие бытовую адаптацию пациента.

При этом соблюдались следующие критерии отбора: 1) длительность заболевания не менее 5 лет; 2) степень тяжести БП по шкале Хен-Яра не ниже 3 баллов; 3) высокая эффективность терапии L-допой при проведении фармакологической пробы: уменьшение степени двигательных расстройств до операции в периоде «включения» должна составлять не менее 50% от периода «выключения»; 4) степень функциональной активности по шкале ShwabandEngland(Sch&E) в ON-мед. состоянии – выше 60-70%.

Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести по шкале Хен-Яра было следующим: 5 человек с 5 степенью тяжести; 26 человек с 4 степенью тяжести, 23 пациента с 3 степенью тяжести.

Тяжесть двигательных нарушений, а также повседневная активность и осложнения фармакотерапии оценивались по II, III и IV частям Унифицированной шкалы болезни Паркинсона (UPDRS) как в периоде включения (ON-период), так и в периоде выключения (OFF-период) до операции и через один год на фоне ЭС STN. В эти же сроки проводилась оценка фармакотерапии на фоне ЭС. Оценивалась доза чистой леводопы, а также эквивалентная дозалеводопы (L-dopa equivalent daily dose-LEDD) по общепринятой схеме [17].

Средний возраст к моменту операции составил $54,83 \pm 7,59$ (минимальный возраст – 39 лет, максимальный – 72 года). Длительность заболевания – $11,44 \pm 3,5$ лет (минимальная длительность заболевания – 5 лет, максимальная – 20 лет).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью компьютерной программы STATISTICA 6 for Windows. Анализ данных проводили с помощью методов описательной статистики, вычислялось математическое ожидание (среднее) и стандартное отклонение.

Результаты и обсуждение

Тяжесть двигательных нарушений в OFF-периоде на фоне ЭС STN снизилась к 1-му году наблюдения на 52,3% ($p < 0,005$), в ON-периоде на 24,2% ($p < 0,005$) (таблица 1).

Выраженность основных паркинсонических симптомов оценивалась по сумме соответствующих значений пунктов шкалы UPDRS, характеризующих те или иные проявления заболевания. ЭС STN уменьшила тяжесть основных двигательных симптомов как в ON-, так и в OFF-периоде (рисунок 1, 2). В OFF-периоде тяжесть тремора снизилась на 63,9%, ригидности – на 53,9%, гипокинезии – на 46,8%.

Постуральные нарушения проявлялись нарушениями ходьбы и нарушением способности удерживать равновесие при изменении позы и оценивались с помощью показателя PIGD (Postural Instability and Gait Disorder), который включал пункты 13 (падения), 14 (застывания), 29 (походка) и 30 (постуральная устойчивость) шкалы UPDRS [20]. На фоне ЭС STN отмечалась положительная динамика показателя PIGD (48,4%) ($p < 0,005$).

Сочетание ЭС STN и медикаментозной терапии привело к уменьшению тяжести тремора на 81,1%, ри-

Таблица 1. Динамика тяжести двигательных нарушений, повседневной активности и качества жизни до операции и через год ЭС STN.

Показатели	Исходные показатели	1 год ЭС STN
UPDRS(II часть) (баллы)M±m		
OFF-период	26,01±7,01	6,33±4,28 *
ON-период	8,35±6,33	13,21±5,95*
UPDRS(III часть) (баллы)M±m		
OFF-период	58,75±14,27	28,01±12,34*
ON-период	21,13±11,02	13,43±6,33*
UPDRS(IV часть) Часть А (лекарственные дискинезии)	4,88±2,62	1,68±1,49*
Часть В (моторные флуктуации)	4,66±1,31	1,82±1,10*
Длительность On-период	1,7±0,6	2,7±0,7**
PDQ-39	129,31±19,63	95,75±22,69**
Schwab and England		
OFF	38,03±13,74	82,9±9,44*
ON	74,8±11,15	67,98±10,2**

*- $p \leq 0,05$ **- $p \geq 0,01$



Рисунок 1. Динамика основных двигательных симптомов по шкале UPDRS в OFF-периоде на фоне ЭС STN.
*- $p \leq 0,05$

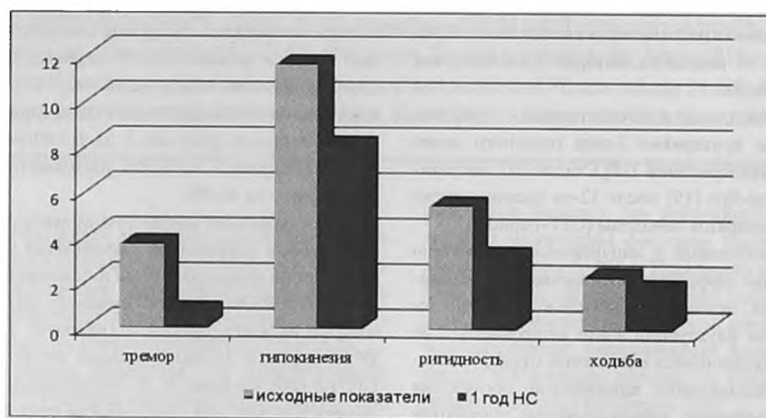


Рисунок 2. Динамика основных двигательных симптомов по шкале UPDRS в ON-периоде на фоне ЭС STN.
*- $p \leq 0,05$



Рисунок 3. Динамика LEDD и дозы леводопы (мг/сут) до операции и через 1 год на фоне НС.

гидности – на 40,7%, гипокинезии – на 30,8%, а также отмечалось улучшение ходьбы на 22,3% ($p < 0,005$).

Тяжесть лекарственных дискинезий была снижена на 65,6%. Также отмечалась снижение дозы чистой леводопы на 64,6% по сравнению с дооперационным уровнем. Доза LEDD снизилась 57,7%.

У 9 (16,7%) пациентов в течение 1 года были отменены препараты леводопы, 7 (12,9%) из них получали монотерапию агонистом дофаминовых рецепторов прамипексолом, 1 (1,9%) пациент получал комбинацию прамипексол+разагилин, 1 (1,9%) – комбинацию прамипексол+амантадина сульфат. Несмотря на снижение дозы ДСП тяжесть моторных флуктуаций уменьшилась на 60,9%.

На фоне ЭС STN отмечалось улучшение показателей повседневной активности (UPDRSII часть), как в OFF (50,78%), так и в ON-периодах (24,19%), сократились колебания двигательной активности между периодом включения и выключения, что было комфортно для пациентов. Это отразилось на качестве жизни, которое оценивалось с помощью шкалы PDQ-39 [21] и составило 25,9%.

Электростимуляция субталамического ядра является высокоэффективным методом лечения больных БП с моторными флуктуациями и лекарственными дискинезиями, которые не поддаются медикаментозной коррекции. Как показывают наши результаты, улучшение состояния оперированных пациентов остается стабильным в течение года, что совпадает с данными зарубежных авторов [13,16-17,22-27].

В последние годы в ряде крупных рандомизированных исследований показано преимущество нейростимуляции субталамического ядра над оптимальной медикаментозной терапией [13,15-17,22].

Влияние ЭССТН при БП остается до конца не ясным. Некоторыми авторами предполагался нейропротективный эффект электростимуляции [28], однако клинические исследования на моделях паркинсонизма на животных этого не подтвердили [29,30].

По данным проведенного исследования тяжесть двигательных нарушений, оцениваемых с помощью шкалы UPDRS III части снизилась на 52,3%, что несколько больше, чем в проведенных рандомизированных исследованиях [13,15-17,22], где в среднем эти по-

казатели варьируют от 28,6% до 41%. Влияние ЭС STN на ON-период было менее выраженным и составило 24,2%.

Тяжесть тремора по данным большинства исследований в среднем уменьшается на 68-84% в OFF-периоде и на 92-97% в ON-периоде, что также было отмечено и в нашем исследовании, где тяжесть тремора снизилась на 63,9% и 81,1% соответственно.

Тяжесть гипокинезии уменьшается в меньшей степени, чем тремора и составляет в среднем 50-60%. В данной работе уменьшение составило в периоде выключения 46,8%.

ЭС STN позволяет снизить дозу ДСП, что приводит к снижению выраженности дискинезий в среднем на 40-60%. Результаты нашего исследования показали снижение на 65,8%.

Снижение моторных флуктуаций связано как с укорочением периода выключения, так и с уменьшением его тяжести и составляет по данным литературы от 25 до 60%, что совпадает с данными нашего исследования (уменьшение на 60,9%).

В настоящее время нет рекомендаций по коррекции терапии на фоне нейростимуляции. В некоторых центрах пациентов в дооперационном периоде и на этапе программирования переводят с комбинированной терапии на монотерапию препаратами леводопы. В среднем снижение эквивалентной дозы леводопы достигает 40-50%. В отдельных случаях возможна полная отмена препаратов леводопы с продолжением антипаркинсонической терапии только агонистами дофаминовых рецепторов [31,32,33].

Некоторые авторы сообщают о полной отмене ДСП на фоне стимуляции [23,24], в проведенном исследовании пациентов, которым бы не требовалась фармакотерапия – не было. Был больные, особенно в ранние сроки после операции, которым не требовалась терапия, однако даже в этом случае мы не отменяли терапию полностью, ограничиваясь назначением АДР.

Лучшими кандидатами для ЭС являются пациенты в возрасте до 60-65 лет, с хорошим ответом на леводопу, соматически сохранным здоровьем без деменции [22,34]. До операции необходима тщательная оценка нейропсихологических функций, поскольку в некоторых исследо-

ваниях показано ухудшение когнитивных функций в послеоперационном периоде [35].

Заключение

Электростимуляция субталамического ядра является эффективным методом коррекции осложнений дофаминзаместительной терапии на развернутой стадии болезни Паркинсона, позволяющим улучшить качество жизни и повседневную активность пациентов. ■

Бриль Е.В., Тамский А.А., Гамалея А.А., Поддубская А.А., Федорова Н.В., Губарева Н.Н., Декопов А.В., Левин О.С., Кафедра неврологии ГБОУ ДПО РМАПО, Центр экстрапирамидных заболеваний, Москва; ФГБНУ НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко, Москва; Автор, ответственный за переписку - Бриль Е.В. – к.м.н., доцент кафедры неврологии, старший научный сотрудник НИЦ ГБОУ ДПО РМАПО. Г.Москва, ул. Баррикадная д. 2/1, тел 8(901)5496112, e.brill@inbox.ru

Литература:

- Иллариошкин С.Н. Глубокая электростимуляция головного мозга при экстрапирамидных заболеваниях: взгляд невролога. *Нервные болезни*. 2011; 1(4):2-8.
- Шабалов В.А. Хирургическое лечение экстрапирамидных расстройств. Экстрапирамидные расстройства. Под ред. В.Н.Штока, И.А.Ивановой-Смоленской, О.С.Левина. М. МЕДпресс-информ. 2002: С.552-566
- Aminoff M., Boller, D., Swaab D. Handbook of clinical neurology. Volume 116, 2013, Elsevier.
- Benabid AL., Deuschl G., Lang AE. Deep Brain Stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21 (Suppl 14) :S168-S170.
- Ferreira J., Katzenschlager B., Bloem B. et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *EFNS/MDS-ES GUIDELINES*. *European Journal of Neurology* 2013, 20: 5-15
- Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix, Ardouin C et al Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003; 349:1925-1934.
- Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord* 2006; 21(Suppl 14):S290-S304.
- Defer GL, Widner H, Marij RM, Rymu P, Levivier M. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *MovDisord* 1999;14:572-84
- Lang A, Widner H. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: patient selection and evaluation. *MovDisord* 2002; 17:S94-S101.
- Lang A., Houeto JL, Krack P. Deep Brain Stimulation: Preoperative Issues. *MovDisord* 2006; 21(Suppl 14):S171-S196.
- Morgante L., Morgante F, Moro E., How many parkinsonian patients are suitable candidates for deep brain stimulation of subthalamic nucleus? Results of a questionnaire Parkinsonism and Related Disorders 13 (2007) 528-531
- Hassan A., Samuel S., Schmidt P., Malaty L et al. What are the issues facing Parkinson's disease patients at ten years of disease and beyond?: Data from the NPF-QII study. *Parkinsonism and Related Disorders* 18 (2012) S10-S14
- Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 355: 896-908. 2006
- Espay AJ, Vaughan JE, Marras C, Fowler R, Eckman MH. Early versus delayed bilateral subthalamic deep brain stimulation for parkinson's disease: a decision analysis. *MovDisord* 2010; 25:1456-1463.
- Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkman J, Krack P et al. EARLYSTIM Study Group. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013, 368:610-622.
- Weaver F, Follett K, Stern Met al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 301: 63-73. 2009
- Williams A., Gill S., Varma T. et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol* 9:581-591. 2010
- Gibb W., Lees A. Relevance Lewy body pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease//*J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988; 51:745-752.
- Hoehn M., Yahr M. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967; 17(1):27-42.
- Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease, The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *MovDisord* 2003; 18:738-750.
- Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The Parkinson's disease questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Ageing* 1997; 26:353-357.
- Okun M, Gallo B, Mandybur G et al. Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 11: 140-149. 2012
- Molinuevo J, Valldeoriola F, Tolosa E, Rumia J, Valls-Sole J, et al. Levodopa withdrawal after bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2000; 57: 983-988.
- Valldeoriola F., Pilleri M., Tolosa E. et al. Bilateral subthalamic stimulation monotherapy in advanced Parkinson's disease: Long-term follow-up of patients. *Movement Disorders* Vol. 17, Issue 1, pp 125-132. 2002
- Thobois S, Corvazier S, Mertens P. et al. The timing of antiparkinsonian treatment reduction after subthalamic nucleus stimulation. *Eur. Neurol* 2003;49:59-63.
- Zibetti M., Cinquepalmi A. Management of antiparkinsonian therapy during chronic subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 15S: S76-S80.2009
- Zibetti M., Pesare M., Cinquepalmi A. et al. Antiparkinsonian therapy modifications in PD patients after STN DBS: a retrospective observational analysis. *Parkinsonism RelatDisord*. 2008 Dec;14(8):608-12
- Spieles-Engemann AL, Behbehani MM, Collier TJ, Collier TJ, Wohlgenant SL, et al. Stimulation of the rat subthalamic nucleus is neuroprotective following significant nigral dopamine neuron loss. *Neurobiol Dis* 2010; 39:105-115.
- Hilker R, Portman AT, Voges J, Staal MJ, Burghaus L et al. Disease progression continues in patients with advanced Parkinson's disease and effective subthalamic nucleus stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:1217-1221.
- Warnke PC. STN stimulation and neuroprotection in

- Parkinson's disease—when beautiful theories meet ugly facts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:1186–1187.
31. Jaggi JL, Umemura A, Hurtig HI, et al. Bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: surgical efficacy and prediction of outcome. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2004; 82 (2-3):104-14.
 32. Liang G. Medication adjustment after deep brain stimulation surgery of subthalamic nucleus. / Deep brain stimulation for Parkinson's disease. G. Baltuch, M. Stern, 2007
 33. Moro E, Scerrati M, Romito LM, et al. Chronic subthalamic nucleus stimulation reduces medication requirements in Parkinson's disease. *Neurology*. 1999 Jul 13;53(1):85-90.
 34. Volkmann J, Daniels C, Witt K. Neuropsychiatric effects of subthalamic neurostimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 6: 487–498.2010
 35. Okun MS, Tagliati M, Pourfar M, et al. Management of referred deep brain stimulation failures: a retrospective analysis from 2 movement disorders centers. *Arch Neurol* 2005; 62:1250–1255