

Леводопа при хворобі Паркінсона: як оптимально скористатися терапевтичним ресурсом золотого стандарту?

Хвороба Паркінсона (ХП) – прогредієнтне нейродегенеративне захворювання з переважним ураженням підкоркових структур головного мозку, відповідальних за координацію складних рухових актів, яке проявляється характерною тріадою моторних розладів – акінезією, тремором та м'язовою ригідністю, а також немоторними порушеннями з боку різних органів та систем. До клінічних проявів ідіопатичної ХП призводять патологічно прискорена втрата дофамінергічних нейронів підкоркових структур – чорної субстанції та смугастого тіла (нігостріарної системи), а також супутні порушення обміну нейромедіаторів у структурах центральної нервової системи (ЦНС). Окремо виділяють паркінсонічний синдром, який розвивається при багатьох неврологічних захворюваннях та інтоксикаціях і має відмінності в патогенезі, хоча на першому плані також стоїть зниження активності дофамінергічних підкоркових структур.

Національні дослідження поширеності ХП в Україні не проводилися. За даними дослідження, проведеного у Вінницькій області (С.П. Московко і співавт., 1997), поширеність ХП склала 133 випадків на 100 тис. населення. Реальна поширеність може бути значно вищою через гіподіагностику ХП на початкових стадіях і складність диференційної діагностики з численними екстрапірамідними розладами, до клінічної картини яких входить паркінсонічний синдром («паркінсонізм-плюс»).

У наш час за умови своєчасної діагностики та адекватного лікування тривалість життя хворих на ХП наближається до загальнопопуляційної, але якість життя пацієнтів залежить від індивідуальних особливостей перебігу патології та доступності фахової допомоги.

У лікуванні ідіопатичної ХП виділяють три основні напрямки (І.М. Карабань та співавт., 2007):

- патогенетичну та симптоматичну терапію, спрямовану на зменшення основних симптомів за рахунок корекції нейромедіаторного дисбалансу в ЦНС;
- нейропротекторну терапію, мета якої – сповільнити втрату дофамінергічних нейронів;
- фізичну та соціально-психологічну реабілітацію хворих.

В експериментальних та клінічних дослідженнях вивчалися десятки молекул, здатних впливати на різні ланки нейродегенеративного каскаду, – антиоксиданти, антагоністи глутамату, блокатори кальцієвих каналів, протизапальні препарати, нейротрофічні фактори тощо, однак їх клінічну ефективність, тобто здатність сповільнювати прогресування ХП, достовірно не доведено. Обнадійливі дані щодо нейропротекторного ефекту отримано в дослідженнях деяких протипаркінсонічних препаратів, зокрема агоністів дофамінових рецепторів, але це ще потребує підтвердження. Тому найбільш обґрунтованою з огляду на патогенетичну дію та клінічну ефективність на сьогоднішній день залишається дофамінергічна замісна терапія ХП.

Леводопа — золотий стандарт лікування ХП

Поява препаратів леводопи в 1960–1970-х рр. стала справжньою революцією в лікуванні ХП. Драматичний ефект леводопи на моторні прояви захворювання дав можливість на роки відтермінувати інвалідизацію та продовжити життя пацієнтів, які раніше вважалися безнадійними. У наш час для лікування ХП застосовується вже шість класів препаратів, але леводопа залишається найбільш ефективною щодо усунення тріади моторних симптомів захворювання – гіпокінезії, тремора й ригідності. Із ефективністю застосування леводопи порівнювали ефективність всіх нових протипаркінсонічних препаратів, її вважають золотим стандартом лікування ХП.

Леводопа (L-ДОФА) є метаболічним попередником дофаміну, але на відміну від останнього здатна проникати крізь гемато-енцефалічний бар'єр. У нігостріарній системі її захоплюють збережені дофамінергічні нейрони, і в результаті реакції декарбоксілювання вона перетворюється на дофамін, який виділяється в синаптичну щілину, підтримуючи адекватний функціональний стан підкоркових рухових центрів.

Оскільки препарати леводопи залишаються найбільш ефективною терапевтичною опцією на всіх стадіях ХП, рано чи пізно їх призначають усім хворим. Проте ступінь функціонального покращення, яке відчують пацієнти після прийому кожної дози леводопи, може суттєво знижуватися із прогресуванням захворювання, оскільки ефективність леводопи напругу залежить від кількості вицілених дофамінергічних нейронів. Тому навколо термінів, режимів і доз призначення леводопи існує багато міфів. Є навіть таке поняття як леводопофобія – ірраціональне переконання щодо шкідливості як токсичності препаратів леводопи, призначення яких, на думку пацієнта або лікаря, слід якомога довше уникати. Такі переконання зустрічаються як серед хворих, так і серед лікарів. Як і інші міфи у медицині, леводопофобія ґрунтується на неправильно сприйнятій або свідомо спотвореній науковій інформації, часто буває пов'язана з невіглаством (О.С. Левін, 2011). Причиною несприйняття леводопи може бути негативний досвід її застосування в неадекватних дозах та/або недостатньо тривало. Отже, слід детальніше зупинитися на наукових фактах та доказових даних, які спростовують поширені міфи про леводопу.

Причини втрати ефективності терапії леводопою

1. У міру прогресування ХП зростає кількість симптомів, які з самого початку лише частково реагують на терапію леводопою й пов'язані з дисфункцією недофамінергічних систем мозку (дизартрією, дисфагією, постуральною нестійкістю, а також психічними і вегетативними порушеннями). На пізніх стадіях захворювання саме вони здебільшого визначають важкість стану пацієнта.

2. Умовою ефективності леводопи є наявність функціонуючих дофамінергічних нейронів, яких по мірі прогресування нейродегенерації стає все менше. Тому через певний час (здебільшого через декілька років) ефективність леводопи починає знижуватися; з'являються ефект «виснаження дози», специфічні коливання рухової активності хворих протягом доби (моторні флуктуації), силовані рухи (дискінезії), які суттєво погіршують якість життя, а для деяких пацієнтів стають головною проблемою.

Досить поширеною є думка, що флуктуації та дискінезії є проявами нейротоксичності леводопи. Дійсно, у деяких експериментах in vitro експозиція надвисоких доз леводопи чинила токсичний вплив на культури нейронів, але немає доказів, що це відбувається в цілісному організмі з його

потужними антиоксидантними системами. Це також спростовує той факт, що прийом леводопи збільшує тривалість життя хворих. Тим не менше практика максимального відтермінування призначення леводопи, особливо у молодих пацієнтів, набула значного поширення серед неврологів. Тому важливо зрозуміти, від чого насправді залежить виникнення ускладнень леводопи-терапії.

Флуктуації та дискінезії: вікові та стагійні кореляції

У клінічних дослідженнях доведено, що ризик флуктуацій та дискінезій корелює з давністю лікування, дозою леводопи на поточний момент та кумулятивною дозою, яку пацієнт прийняв за весь час терапії. Окрім того, виявилось, що у пацієнтів віком до 50 років флуктуації та дискінезії розвиваються набагато швидше і бувають особливо тяжкими. Але це не означає, що терапію леводопою слід якомога довше тримати в резерві. О.С. Левін та співавт. (2005) дослідили тривалість дії леводопи від початку терапії до появи моторних флуктуацій та дискінезій і встановили, що її ефективність найбільшою мірою залежить від важкості захворювання. Якщо хворі починали приймати препарат леводопи на 3–4 стадіях ХП по Hoehn-Yahr, флуктуації виникали в середньому через 2,4 року, а якщо леводопи-терапія призначалася 1–2 стадіях, то через 4,1 року. Особливо швидко флуктуації розвивалися в пацієнтів із 4 стадією – у середньому через рік, а в деяких випадках уже через 3 міс від початку прийому леводопи. Таким чином, існує прямий зв'язок між стадійністю ХП і ризиком ускладнень внаслідок терапії леводопою. Тобто чим пізніше призначається препарат леводопи, тим швидше розвиваються моторні флуктуації. Ці дані ще раз підтверджують, що не механізм дії леводопи, а прогресування ХП із дегенерацією нігостріарних нейронів є вирішальним фактором розвитку моторних ускладнень.

За даними А.Н. Rajput (2001), збільшення тривалості життя на тлі лікування препаратами леводопи досягається тільки за відносно раннього її призначення (на стадії 2,5). На думку інших авторів, момент відкриття терапевтичного вікна відповідає початку 3 стадії (М. Schoenfeld et al., 2003). Тим не менше формалізованого підходу до термінів призначення леводопи не існує. Далі розглянуто практичні критерії призначення цього препарату хворим різного віку.

Терапевтичне вікно леводопи: раннє призначення чи відтермінування?

Стратегія відкладеного призначення леводопи є обґрунтованою для пацієнтів молодого віку, які тільки починають лікуватися. Їм у першу чергу рекомендовано призначати препарати агоністів дофамінових рецепторів (АДР), інгібітори моноаміноксидази (МАО-В), амантадин, в обмеженій кількості холінолітики. Однак така терапія здатна забезпечити достатню компенсацію рухових дефектів протягом обмеженого часу – не більше 5 років. Препарати леводопи в мінімальній ефективній (а не в максимальній переносимій!) дозі слід додавати до терапії по мірі необхідності: або за потребою пацієнта (хворі молодого віку, як правило, ще працездатні й потребують кращого контролю моторних функцій протягом дня), або коли монотерапія АДР уже не забезпечує задовільної рухової активності (О.С. Левін, 2011).

Така стратегія має сенс і з точки зору зменшення ризику ускладнень терапії леводопою, які у молодих хворих можуть виникати рано. У контрольованих дослідженнях порівнювали ймовірність розвитку флуктуацій і дискінезій у разі початку терапії хворих на ранній стадії ХП препаратом леводопи або АДР. У першому випадку частота флуктуацій через 2–6 років була достовірно вищою, ніж у випадку, коли терапію починали з АДР і в подальшому підключали леводопу (О. Rascol et al., 2005).

У деяких ситуаціях лікування ХП треба починати саме з леводопи. Це перш за все стосується випадків дебюту захворювання в похилому та старечому віці (70–75 років). У цій віковій категорії важкі флуктуації та дискінезії розвиваються рідше, а очікувана тривалість життя є невеликою. Також із препарату леводопи потрібно починати лікування пацієнтів будь-якого віку з супутньою деменцією, оскільки леводопа є більш шадною щодо порушених психічних функцій, у той час як інші протипаркінсонічні препарати можуть викликати у хворих зі скомпрометованою психічною сферою важкі побічні ефекти, аж до галюцинацій та делірію (О.С. Левін, 2011; Т.Н. Слободін, 2013). Врешті препарат леводопи може бути призначений першим (або в комбінації з АДР, інгібітором МАО-В), якщо у пацієнта середнього віку встигає розвинути виражений руховий дефект, який утруднює пересування, позбавляє працездатності або здатності до самообслуговування.

Слід також зазначити, що леводопа є препаратом першого вибору при всіх нозологічних формах паркінсонізму, за виключенням паркінсонізму, викликаного прийомом ліків.

Таким чином, головними критеріями часу призначення леводопи є сукупність факторів – стадії ХП, вік пацієнта й тривалість захворювання, з урахуванням ступеню функціонального дефекту, потреб, очікувань та індивідуальної відповіді на прийом леводопи в конкретного хворого.

Наком — препарат леводопи європейської якості

Сучасні препарати леводопи додатково містять інгібітор допадекарбоксілази – карбідопу, яка не проникає через гемато-енцефалічний бар'єр, а блокує асиміляцію леводопи на периферії, підвищуючи її концентрацію в ЦНС і попереджаючи системні побічні ефекти.

Наком («Сандоз») – таблетований препарат, який містить комбінацію леводопи (250 мг) та інгібітора периферичної допадекарбоксілази – карбідопи (25 мг). Клінічні ефекти леводопи зумовлені її перетворенням на дофамін шляхом декарбоксілювання безпосередньо в ЦНС, що забезпечує надходження цього медіатора до нейронів нігостріарної системи. Карбідопи не проникає через гемато-енцефалічний бар'єр, але перешкоджає екстрацеребральному декарбоксілюванню леводопи, завдяки чому підвищує надходження останньої до головного мозку.

Зареєстрованими показаннями для призначення препарату Наком® є як ідіопатична ХП, так і синдром паркінсонізму. Ефективність та безпека препарату Наком® доведені 40-річним досвідом використання в практиці лікування ХП у понад 38 країнах світу. За цей час препаратом Наком® проліковано понад 630 тис. пацієнтів.

Підготував **Дмитро Молчанов**

