

Препараты леводопы — золотой стандарт лечения болезни Паркинсона

Болезнь Паркинсона — хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание с преимущественным поражением подкорковых структур головного мозга, ответственных за координацию сложных двигательных актов, которое проявляется характерной триадой моторных расстройств в виде акинезии, тремора и мышечной ригидности, а также нарушениями вегетативной регуляции, когнитивных функций и эмоциональной сферы. Эта патология известна медицине с 1817 г., когда английский невролог Джеймс Паркинсон впервые описал клиническую картину «дрожательного паралича», проявляющегося дрожанием рук и ног, нарушением равновесия, скованностью и замедленностью движений. Вскоре этот синдром был назван именем первооткрывателя, в день рождения которого (11 апреля) по инициативе ВОЗ ежегодно отмечается Всемирный день болезни Паркинсона.

Следует различать первичную болезнь Паркинсона (рубрика G20 по МКБ-10), определение которой дано выше, и синдромом паркинсонизма. Последний отмечается при различных формах мультисистемной дегенерации, а также при целом ряде других патологических состояний нервной системы, например при интоксикациях, а также на фоне приема некоторых лекарственных средств. Таким образом, диагноз болезни Паркинсона — это всегда диагноз исключения (В.Л. Голубев, Я.И. Левин, А.М. Вейн, 1999).

По данным эпидемиологических исследований, проведенных в отдельных регионах Украины, распространенность болезни Паркинсона составляет около 133 случаев на 100 тыс. населения (С.П. Московко, 1997). Реальная распространенность этой нозологии может быть значительно выше. Это объясняется очевидной гиподиагностикой болезни Паркинсона на начальных, субклинических стадиях и сложностями дифференциальной диагностики с многочисленными экстрапирамидными расстройствами, в клиническую картину которых входит паркинсонический синдром («паркинсонизм-плюс»).

В настоящее время паркинсонизм независимо от причины считается следствием нарушений нейромедиаторного обмена. Специфичным для паркинсонических нарушений (будь то первичный паркинсонизм — болезнь Паркинсона, или паркинсонизм-плюс) является сниженная активность дофаминергических структур головного мозга — черной субстанции и полосатого тела (нигростриатной системы). Недостаточность продукции дофамина в базальных ганглиях (стриатуме) и снижение дофаминового тормозного контроля вызывают дисбаланс других нейромедиаторов, в первую очередь глутамата и ацетилхолина. В конечном итоге это приводит к развитию специфических двигательных феноменов — акинезии, ригидности, тремора, которые составляют основу симптомокомплекса паркинсонизма и являются главной причиной дезадаптации и инвалидизации больных.

Основной задачей лечения паркинсонизма является компенсация дофаминового дефицита и его последствий (коррекция нарушенных взаимоотношений нейромедиаторов), а при истинной болезни Паркинсона — максимальное замедление прогрессирования заболевания (сохранение и защита дофаминергических нейронов nigrostriatной системы), активация восстановительных процессов и стимуляция синтеза дофамина (И.Н. Карабань, 2007).

Согласно клиническим рекомендациям украинских экспертов по ведению пациентов с болезнью Паркинсона (И.Н. Карабань, Н.В. Карабань, Т.С. Мищенко, Н.В. Карасевич, Ю.И. Головченко, Т.Н. Калишук, 2007) в лечении выделяют три основных направления:

- нейропротекторную терапию, цель которой — замедлить или остановить дегенерацию нейронов головного мозга;
- симптоматическую терапию, позволяющую уменьшить основные симптомы

заболевания за счет коррекции возникающего в ЦНС нейрохимического и нейрофизиологического дисбаланса;

- физическую и социально-психологическую реабилитацию.

В экспериментальных и клинических исследованиях последних лет изучались десятки средств, потенциально способных влиять на различные стадии нейродегенеративного каскада гибели клеток: антиоксиданты, антагонисты глутамата, блокаторы кальциевых каналов, противовоспалительные средства, трофические факторы и др., однако их эффективность достоверно не доказана (O. Rascol et al., 2002). Поэтому в настоящее время лечение проводят, ориентируясь главным образом на симптоматический эффект.

Сегодня в лечении болезни Паркинсона применяются 6 классов лекарственных средств:

- препараты, содержащие экзогенный предшественник дофамина — леводопу;
- агонисты дофаминовых рецепторов;
- холинолитики (антихолинэргические средства);
- препараты амантадина;
- ингибиторы моноаминоксидазы типа В (МАО-В);
- ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ).

Мишенью действия большинства препаратов является дофаминергический синапс — его пресинаптический (гранулы хранения дофамина), постсинаптический уровень (дофаминовые рецепторы) и синаптическая щель, в которую выбрасываются молекулы дофамина и где на него действуют разрушающие ферменты — моноаминоксидаза и КОМТ.

Поскольку дефицит дофамина в ЦНС является ключевым механизмом патогенеза болезни Паркинсона, пациенты нуждаются в дофаминергической заместительной терапии.

Появление препаратов леводопы в 1960-70-х годах XX века произвело революцию в лечении болезни Паркинсона, позволило на годы отсрочить инвалидизацию и летальный исход, приблизить продолжительность жизни ранее безнадежных пациентов к общепопуляционной. В настоящее время препараты леводопы остаются наиболее эффективными противопаркинсоническими средствами, золотым стандартом лечения (A. Muchau, 2000). На ранних стадиях заболевания леводопа может полностью купировать симптомы паркинсонизма, по силе влияния на моторные нарушения ей нет равных. Леводопа (L-ДОФА) является непосредственным метаболическим предшественником дофамина, но в отличие от него проникает через гематоэнцефалический барьер. В nigrostriatной системе она захватывается окончаниями сохранившихся дофаминергических нейронов и, подвергаясь в них декарбоксилированию, превращается в дофамин, который выделяется в синаптическую щель, поддерживая адекватное функциональное состояние двигательных центров.

Важным условием эффективности препаратов леводопы является сохранность дофаминергических нейронов. Специальные нейрофизиологические исследования

с применением современных методов нейровизуализации позволили установить, что симптомы паркинсонизма развиваются при потере значительного количества дофаминергических нейронов — 70-80%. В дальнейшем по мере прогрессирования нейродегенеративного процесса их становится еще меньше. Этим объясняется тот факт, что с увеличением длительности лечения эффективность леводопы начинает ослабевать; каждая доза эффективна в течение все более короткого времени; заметными становятся леводопиндуцированные побочные эффекты — феномен «отношения эффекта одноразовой дозы» (И.Н. Карабань, 2010). В то же время ни один другой лекарственный препарат не может сравниться с леводопой по способности подавлять симптомы паркинсонизма у пациентов с поздними стадиями заболевания.

В многочисленных клинических исследованиях показано, что леводопа эффективно устраняет основные паркинсонические симптомы, однако в настоящее время препарат практически не применяется в чистом виде ввиду выраженных побочных эффектов: тошноты, рвоты, тахикардии, кардиалгии, ортостатической гипотензии, особенно у пациентов с развернутыми стадиями заболевания. Современные препараты дополнительно к леводопе содержат ингибитор допадекарбоксилазы — карбидопу, которая не проникает через гематоэнцефалический барьер, а блокирует ассимиляцию леводопы на периферии, тем самым повышая ее концентрацию в ЦНС и предупреждая развитие побочных эффектов.

Пример такой комбинации — препарат Карбидопа и Леводопа-Тева производства одной из ведущих фармацевтических компаний Тева (Израиль).

Карбидопа и Леводопа-Тева — комбинированный противопаркинсонический препарат в форме таблеток, содержащий леводопу (250 мг) и ингибитор периферической допадекарбоксилазы — карбидопу (25 мг). Противопаркинсоническое действие леводопы обусловлено ее преобразованием в дофамин путем декарбоксилирования непосредственно в ЦНС, что приводит к восполнению дефицита дофамина в нейронах nigrostriatной системы. Карбидопа не проникает через гематоэнцефалический барьер и препятствует экстрацеребральному декарбоксилированию леводопы, благодаря чему поступление леводопы в головной мозг и преобразование ее в дофамин в ЦНС повышается, что обеспечивает более эффективный контроль симптомов болезни Паркинсона и предупреждает развитие побочных эффектов леводопатерапии у большинства пациентов.

В Украине зарегистрированными показателями к применению препарата Карбидопа и Леводопа-Тева являются как болезнь Паркинсона, так и синдром паркинсонизма. Следует отметить, что Карбидопа и Леводопа-Тева на сегодня является самым доступным препаратом леводопы на рынке Украины.

Заместительная терапия леводопой способствует улучшению состояния больных, однако не останавливает прогрессирования заболевания, поэтому специалисты считают, что время начала терапии леводопой следует определять индивидуально с учетом реакции пациента на диагностический леводопа-тест, позволяющий прогнозировать ее эффективность при длительном назначении (И.Н. Карабань, 2007).

Поиск новых средств терапии паркинсонизма и изучение нераскрытых свойств известных препаратов продолжаются, однако леводопа сохраняет позицию средства первого выбора в национальных и международных клинических руководствах и, безусловно, лидирует среди всех противопаркинсонических средств по выраженности клинического эффекта в отношении двигательных проявлений заболевания.

В нескольких клинических исследованиях проводилось прямое сравнение леводопа-содержащих препаратов и прямых агонистов дофаминовых рецепторов (ропинирола, прамипексола и др.) (W. Oertel, 2000; O. Rascol et al., 2000; Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson's disease: a randomized controlled trial. JAMA, 2000). Показано, что на ранних стадиях болезни Паркинсона клиническая эффективность агонистов дофамина в режиме монотерапии сопоставима с эффективностью леводопы; кроме того, применение агонистов дофамина сопровождается снижением риска развития такого осложнения, как лекарственная дискинезия. Позже были получены данные о наличии у некоторых представителей этого класса дополнительных полезных эффектов, в частности способности снижать проявления депрессии, которые часто наблюдаются у пациентов с болезнью Паркинсона (P. Varone et al., 2006; F.G. Albert et al., 2009). Однако широкое применение агонистов дофамина в Украине ограничивается в первую очередь их более высокой стоимостью в сравнении с препаратами леводопы.

В 2002 г. был опубликован отчет подкомитета по стандартам качества лечения Американской академии неврологии (AAN), составленный на основании систематического обзора исследований, посвященных изучению эффективности традиционных препаратов леводопы и новых средств медикаментозной терапии болезни Паркинсона (J.M. Miyasaki, W. Martin, O. Suchowersky et al., 2002). По результатам анализа доказательной базы были сделаны следующие выводы:

- селегилин оказывает умеренный симптоматический эффект, а его нейропротекторные свойства нуждаются в дополнительных доказательствах;
- для пациентов с впервые диагностированной болезнью Паркинсона в качестве стартовой терапии следует выбирать препарат леводопы или агонист дофамина;
- леводопа является наиболее эффективной из всех препаратов для лечения болезни Паркинсона в отношении таких моторных симптомов, как брадикинезия и ригидность.

Таким образом, спустя 50 лет с момента вхождения в клиническую практику леводопы в составе комбинированных препаратов (леводопа + карбидопа) остается золотым стандартом заместительной терапии болезни Паркинсона и позволяет продлевать полноценную жизнь большинству пациентов.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

