

# Современные возможности терапии болезни Паркинсона: роль препаратов леводопы

**С момента первого описания в 1817 г. Джеймсом Паркинсоном клинической картины «дрожательного паралича» – болезни, названной впоследствии именем первооткрывателя, в ее изучении были сделаны выдающиеся открытия. Среди них следует выделить идентификацию основного патогенетического субстрата болезни Паркинсона (БП) – дофаминового дефицита в базальных ганглиях головного мозга (Н. Ehringer, O. Hornykiewicz, 1961) и открытие свойства леводопы – метаболитического предшественника дофамина – восполнять дефицит этого медиатора в ЦНС, уменьшая выраженность моторных симптомов заболевания (A. Carlsson, 1957; W. Birkmayer, O. Hornykiewicz, 1961; A. Varbeu et al., 1962; G. Cotzias et al., 1967). Первые попытки назначения леводопы при постэнцефалитическом паркинсонизме, предпринятые в конце 1960-х годов, легли в основу сюжета художественного фильма «Пробуждение» (США). Начало промышленного производства препаратов леводопы и их внедрение в практику около 40 лет назад произвело драматические изменения в судьбе пациентов с диагнозом БП, приблизив продолжительность их жизни к общепопуляционному показателю. И сегодня леводопа остается основой терапии у большинства пациентов. В то же время ее применение все еще вызывает у врачей много практических вопросов, связанных с дозированием, временем начала заместительной терапии, предупреждением и коррекцией специфических побочных эффектов.**

Леводопа – непосредственный метаболитический предшественник дофамина, который в отличие от него проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и компенсирует дефицит дофамина в нигростриарной системе, лежащий в основе большинства клинических проявлений БП. В мозге леводопа подвергается захвату нигростриарными нейронами и под действием фермента ДОФА-декарбокксилазы метаболизируется в дофамин. У леводопы короткий период полужизни – в среднем 30-60 мин, однако нейроны черной субстанции способны захватывать леводопу, накапливать и постепенно ее высвобождать, то есть обладают буферной емкостью. Леводопа захватывается окончаниями сохранившихся дофаминергических нигростриарных нейронов и, подвергаясь в них декарбокксилированию, превращается в дофамин, который выделяется в синаптическую щель, поддерживая адекватное функциональное состояние нейронов полосатого тела и других базальных ганглиев (Е.А. Катунина, Г.В. Авакян и соавт., 2010).

Препараты леводопы остаются самым эффективным противопаркинсоническим средством, с которым сравнивается терапевтическая эффективность новых препаратов. Леводопа эффективна в отношении основной триады двигательных проявлений БП – гипокинезии, тремора и ригидности – более чем у 95% пациентов с этим заболеванием (О.С. Левин, 2006).

В настоящее время леводопа как монопрепарат не применяется из-за большого количества побочных явлений, обусловленных периферическими эффектами дофамина, таких как тошнота, рвота, колебания артериального давления, сердечные аритмии. Стандартом заместительной терапии стали препараты, содержащие дополнительно к леводопе ингибиторы ДОФА-декарбокксилазы – карбидопу или бенсеразид, которые не проникают через ГЭБ, но блокируют трансформацию леводопы в дофамин на периферии. Это позволяет не только снизить частоту побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы, но и уменьшить дозу леводопы на 60-80%. Большинство препаратов сегодня содержат в качестве ингибитора ДОФА-декарбокксилазы карбидопу. Комбинированные препараты леводопы и карбидопы в таблетках для перорального приема стали золотым стандартом лечения БП еще в 1970-х годах и остаются основой терапии в XXI веке, несмотря на появление новых классов противопаркинсонических средств и новых лекарственных форм леводопы. В Украине таблетированные препараты леводопы остаются золотым стандартом терапии БП еще и по причине относительно низкой стоимости в сравнении с агонистами дофамина и другими средствами новых поко-

лений. В качестве примера сочетания высокого качества и экономической доступности можно привести препарат Карбидопа и Леводопа-Тева производства ведущей фармацевтической компании «Тева» (Израиль). Карбидопа и Леводопа-Тева – комбинированный препарат в форме таблеток, содержащий леводопу (250 мг) и ингибитор периферической ДОФА-декарбокксилазы – карбидопу (25 мг).

В высокой эффективности леводопы как препарата базисной терапии БП сегодня уже никто не сомневается. Однако клиницистам также хорошо известно, что по мере прогрессирования БП способность леводопы улучшать состояние пациентов снижается и что со временем на фоне приема леводопы возникают специфические побочные эффекты – моторные флуктуации и дискинезии. Радикальные варианты отношения неврологов к леводопе иногда принимают форму необоснованной «леводопафобии» (Е.А. Катунина, Г.В. Авакян и соавт., 2010). На самом деле эти явления связаны не с нейротоксичными свойствами препарата, как склонны считать многие врачи, а с естественным течением заболевания, то есть с прогрессированием нейродегенеративного процесса. Эффективность леводопы в отношении двигательных симптомов БП – гипокинезии, ригидности и тремора – с течением времени практически не снижается, то есть под влиянием леводопы на поздних стадиях заболевания эти проявления уменьшаются почти в той же степени, что и на ранних. Одна из причин снижения эффективности терапии БП заключается в том, что по мере эволюции патологии появляются и нарастают симптомы, которые с самого начала лишь частично реагируют на леводопу и связаны с дисфункцией других нейромедиаторных систем. Среди них аксиальные двигательные нарушения (дизартрия, дисфагия, постуральная неустойчивость), а также психические и вегетативные расстройства (О.С. Левин, 2006). Многие пациенты, отвечая на вопрос, какие проявления заболевания доставляют им больше всего страданий, указывают на немоторные симптомы. На поздних стадиях заболевания именно они во многом определяют тяжесть состояния пациентов.

Изменение реакции на прием очередной дозы леводопы, которое наблюдается через несколько лет терапии у подавляющего большинства пациентов с БП и проявляется колебаниями двигательной активности (моторными флуктуациями) и насильственными движениями (дискинезиями), обусловлено невосполнимой потерей дофаминергических нейронов. Прогрессирование болезни приводит к критическому снижению количества нейронов черной субстанции, а сохранившиеся дофаминергические нейроны теряют буферную емкость. В результате

процесс высвобождения дофамина пассивно следует за колебаниями уровня леводопы в крови (J.M. Cedarbaum, C.W. Olanow, 1991; C. Colosimo et al., 1996). Пульсирующая стимуляция дофаминовых рецепторов признана важнейшей причиной развития моторных флуктуаций и дискинезий. Наиболее эффективной стратегией предотвращения этих осложнений могла бы быть нейропротекторная терапия, но к настоящему времени не получено доказательств того, что какие-либо препараты способны замедлять прогрессирование БП путем защиты нейронов от дегенерации (О.С. Левин, 2006). Леводопу рано или поздно приходится назначать практически каждому пациенту. В то же время условия развития моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий достаточно хорошо изучены, и при соблюдении определенных рекомендаций по применению леводопы их можно предотвратить или по крайней мере отсрочить.

Три основных фактора, влияющих на сроки появления упомянутых осложнений, – это время начала терапии леводопой (возраст пациента и стадия заболевания), длительность ее применения и дозировка препарата. Таким образом, отбросив мифы леводопафобии, клиницисту следует искать ответ на три вопроса: когда, на какой срок и в каких дозах назначать леводопу.

Сроки назначения и оптимальные дозы леводопы широко обсуждаются.

Большинство экспертов рекомендуют отложить начало терапии леводопой у относительно молодых пациентов до появления значимых двигательных нарушений, а в качестве стартовой терапии в данной возрастной группе использовать агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы МАО типа В или препараты амантадина с последующим их комбинированием, если монотерапия одним из указанных средств не приносит адекватного лечебного эффекта. Действительно, имеются данные о том, что в возрастном периоде до 40-50 лет в силу особенностей нейродегенеративного процесса леводопаиндуцированные флуктуации и дискинезии развиваются намного быстрее, чем у пациентов старших возрастных групп. В исследовании J. Jankovic и соавт. (1997) у пациентов с ранним (до 40 лет) дебютом заболевания первоначальный ответ на леводопу был лучше, чем у больных с началом заболевания в возрасте 60 лет и старше, но риск развития моторных осложнений оказался более высоким. Было установлено, что в среднем появления двигательных флуктуаций и дискинезий увеличивается на 10% на каждый год приема препаратов леводопы. Поэтому у относительно молодых пациентов леводопу в минимальной эффективной дозе следует присоединять по мере необходимости – когда потребуются коррекция двигательной активности пациентов.

Также существует мнение, что, откладывая назначение препаратов леводопы, врач рискует не получить пользу, которую они могут принести пациенту (R. Katzenschlager, A. Lees, 2002). По данным А.Н. Rajput (2001), увеличение продолжительности жизни на фоне лечения леводопой достигается только при относительно раннем ее назначении (на стадии 2,5 по Хен-Яру). Кроме того, при назначении леводопы на ранних стадиях заболевания лечение всегда начинается с минимальных доз (150-300 мг/сут), и они часто бывают эффективными в течение длительного времени. Если же леводопа впервые назначается на поздних стадиях БП, то для получения эффекта приходится сразу применять высокие дозы (600-800 мг/сут), что повышает риск развития флуктуаций и дискинезий. В исследовании ELLDOPA было показано, что прием высоких доз (600 мг/сут) леводопы в течение 40 недель приводит к развитию флуктуаций чаще, чем более низкие дозы (150 и 300 мг/сут) (S. Fahn, 1999). Учитывая выявленную связь флуктуаций с дозой препарата, большинство специалистов рекомендуют назначать препарат в минимальной эффективной дозе, обеспечивающей достаточный в данном конкретном случае уровень двигательной активности (В.Н. Шток, Н.В. Федорова, 1997; О.С. Левин, 2006).

Обсуждаются и категории больных, у которых лечение следует начинать с препаратов леводопы. В первую очередь это больные старше 70 лет. Эффективность леводопы у них выше, а побочные эффекты чаще всего не успевают развиваться в силу невысокой ожидаемой продолжительности жизни. Подобная тактика рекомендована экспертами Европейской федерации неврологических обществ и Общества двигательных расстройств (EFNS/MDS).

В качестве кандидатов на стартовую терапию леводопой также рассматриваются пациенты любого возраста с деменцией и психотическими нарушениями. Доказано, что по сравнению с другими противопаркинсоническими препаратами леводопа более нейтральна в отношении когнитивных функций и психической сферы (О.С. Левин, 2006).

**В любом случае при принятии решения о том, когда назначать леводопу, врачу не следует формально ориентироваться на возраст и стадию БП – необходимо учитывать индивидуальные особенности течения заболевания, выраженность моторного и немоторного дефицита и его влияние на качество жизни. Если другие противопаркинсонические средства не позволяют поддерживать повседневную активность пациента на требуемом уровне, необходимом, например, для продолжения профессиональной деятельности или сохранения бытовой независимости, следует назначить леводопу как наиболее эффективный препарат в отношении большинства симптомов БП. Аналогично и подбор эффективной дозы леводопы следует проводить, ориентируясь не столько на выраженность гипокинезии, ригидности и тремора, сколько на достижение уровня двигательной активности, который позволяет конкретному пациенту сохранить трудовую активность и независимость от посторонней помощи.**

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

