

616.858-085

ПРИНЦИПЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Тихонова О.О.

Харьковский национальный медицинский институт (61022, Харьков, проспект Ленина, 4), e-mail: tikhonova_olga_94@mail.ru

Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга с дегенерацией нигростриарных нейронов и нарушением функции базальных ганглиев. Впервые заболевание описал английский невролог Джеймс Паркинсон в 1817 году и назвал его «дрожательным параличом». В 1877 году невролог Шарко более подробно описал клинические проявления заболевания и предложил называть его болезнью Паркинсона. БП — одна из самых частых форм первичных хронических нейродегенеративных заболеваний. По современным представлениям БП, или первичный идиопатический паркинсонизм, является как спорадическим, так и семейным нейродегенеративным мультисистемным расстройством со значительным клиническим полиморфизмом и вариативностью течения, этиопатогенетической и морфологической неоднородностью, с хорошим эффектом дофаминергической терапии по отношению к классическим паркинсоническим двигательным нарушениям.

Ключевые слова: Болезнь Паркинсона, фармакотерапия

PRINSIPLES OF DRUG THERAPY OF PARKINSON'S DESEASE

Tikhonova O.O.

Kharkiv national medical university (61022, Kharkiv, Lenina avenue, 4), e-mail: tikhonova_olga_94@mail.ru

Parkinson's disease (PD) is a chronic progressive disease of the brain nigrostriatic neurons degeneration and abnormal function of the basal ganglia. For the first time the disease described the English neurologist James Parkinson in 1817 and called it «trembling palsy». In 1877 neurologist Charcot described the clinical manifestations of the disease. PD is one of the most common forms of primary chronic neurodegenerative diseases. According to modern concepts, PD, or primary idiopathic parkinsonism, is sporadic and family neurodegenerative multi-system disorder, with significant clinical polymorphism and variability of currents, pathogenetic and morphological heterogeneity, with good effects of dopaminergic therapy in relation to classical PDs motor disorders.

The key words: Parkinson's disease, pharmacotherapy

Распространенность БП достаточно высока и колеблется от 67 до 350 случаев на 100 тыс. населения. Самая высокая распространенность зарегистрирована в США — 107–329 случаев на 100 тыс. населения, самая низкая из европейских стран — в Швеции — 76 случаев. В Украине распространенность составляет около 133 случаев на 100 тыс. населения. Заболевание имеет четкую возраст-зависимую структуру: чем старше возрастная популяция населения, тем чаще встречается заболевание. Так, в возрасте после 65 лет страдает 1 % возрастной популяции, в возрасте после 80 лет заболевание встречается у 3–4 % населения. Наиболее часто первые симптомы заболевания регистрируются в возрасте 42–52 лет. Следует подчеркнуть, что, несмотря на традиционные представления о возрастзависимом характере болезни Паркинсона, случаи заболеваемости в более молодом возрасте уже давно не являются редкостью: считается, что примерно каждый десятый пациент заболевает болезнью Паркинсона в возрасте до 50 лет, а каждый двадцатый — до 40 лет. В связи с этим выделяют даже отдельную подгруппу — болезнь Паркинсона с ранним началом, отличающуюся рядом особенностей механизмов развития болезни, а также клинической картиной и течением, реакцией на противопаркинсонические препараты, прогнозом. В настоящее время в мире насчитывается около 5–6 миллионов больных БП. Заболеваемость на 100 тыс. населения также имеет различную тенденцию в зависимости от страны, где проводилось исследование. Самая

высокая заболеваемость зарегистрирована на Фарерских островах — 21,1, самая низкая — в Ливии — 4,5 на 100 тыс. населения. Мужчины и женщины болеют приблизительно с одинаковой частотой, с некоторым преобладанием мужчин, хотя в Японии женщины болеют в 1,5 раза чаще.

Экстрапирамидная система остается одной из наименее изученных систем головного мозга с позиций как фундаментальной, так и клинической неврологии. Указанная ситуация сложилась вследствие ряда объективных факторов: сложности анатомического строения, многочисленных нейрональных связей с различными отделами нервной системы и наличия значительного числа интернейронов, многоуровневой системы функционирования, в которой задействовано значительное количество различных нейротрансмиттеров, трудностей лабораторной и инструментальной объективизации клинических синдромов.

Экстрапирамидная система представляет собой анатомо-функциональную систему, которая включает базальные ганглии (по определению некоторых исследователей, базальные ганглии относят к высшим центрам экстрапирамидной системы), часть серого вещества среднего и промежуточного мозга, многочисленные связи этих структур с различными отделами головного и спинного мозга. Впервые термин «экстрапирамидная система» предложил Wilson (1912) после описания им гепатолентикулярной дегенерации.

К базальным ганглиям относится группа ядер, расположенных в основании полушарий большого, среднего и промежуточного мозга: хвостатое ядро (*nucleus caudatus*), чечевицеобразное ядро (*nucleus lentiformis*), состоящее из скорлупы (*putamen*) и бледного шара (*globus pallidum*), черная субстанция (*substantia nigra*) и субталамическое ядро (*nucleus subthalamicus*).

Огромное значение в понимании функционирования базальных ганглиев, их роли в регуляции двигательных функций и развитии двигательных нарушений связано с изучением их нейротрансмиттерной организации. Установлено, что функциональная активность стриопаллидарной системы определяется сложным взаимодействием различных нейротрансмиттерных систем. В настоящее время наиболее полно изучена функция следующих нейротрансмиттеров: глутамата, аспартата, гамма-аминомасляной кислоты, норадреналина, серотонина, адреналина, дофамина, субстанции P.

Основную роль в формировании двигательных нарушений при патологии экстрапирамидной системы играет патология нигростриарного дофаминергического пути. Дегенерация этого пути при болезни Паркинсона приводит к резкому снижению синтеза и высвобождения дофамина из его терминалей в стриатуме. Функционирование нигростриарного дофаминергического пути зависит от активности дофаминовых рецепторов. В настоящее время выделяют четыре их большие группы: D1-, D2-, D3- и D4-рецепторы.

Только в начале XXI века прогресс в развитии молекулярной генетики и молекулярной биологии позволил пролить свет на генетические основы этиологии БП. Была проведена идентификация ряда генов наследственных форм первичного паркинсонизма в семейных случаях. По современным представлениям, от 5 до 10 % всех случаев БП имеют прямую моногенную основу. Остальные случаи представлены спорадической формой и имеют мультифокальную природу.

В настоящее время идентифицировано более 15 генов наследственных форм первичного паркинсонизма. Наиболее изученными и имеющими ведущее значение являются 6 генетических вариантов: PARK1 (а-синуклеин), PARK2 (паркин), PARK6 (PINK1), PARK7 (DJ-1), PARK8 (LRRK2), GBA.

Во многом вопросы патогенеза БП остаются неизвестными, и их предстоит еще изучить. Следует упомянуть об этапных открытиях, которые меняли наши представления о природе БП. Среди них — описание дегенерации крупных мелатонинсодержащих клеток черной субстанции, которое принадлежит русскому ученому К.П. Третьякову (1919), выявление дефицита дофамина в базальных ганглиях (Н. Ehringer, О. Hornykiewicz, 1960). Обобщив материалы различных авторов по изучению дегенерации nigrostriарных нейронов, Г.Н. Крыжановский и соавт. (1995) перечислили расстройства внутриклеточного метаболизма, способствующие возникновению нейродегенерации: нарушение митохондриального дыхания и повреждение митохондрий, энергетический дефицит нейрона, усиление свободнорадикального окисления с образованием агрессивных перекисей, избыточное накопление свободных ионов кальция, нарушение метаболизма ксенобиотиков.

Конечным результатом этих процессов является развитие и прогрессирование нейродегенеративных процессов с уменьшением продукции дофамина. Это вызывает дисфункцию нейронов базальных ганглиев, прежде всего растормаживание и избыточную активность нейронов внутреннего сегмента бледного шара, ретикулярной части черной субстанции, и приводит к торможению таламокортикальных нейронов и дефициту активации нейронов дополнительной моторной коры, с которыми связывают развитие основных моторных проявлений БП. Помимо дофаминергических нейронов черной субстанции, при БП дегенерации подвергаются и другие группы нейронов, в том числе нейроны дорсального ядра блуждающего нерва, нейроны обонятельной луковицы, норадренергические нейроны голубого пятна, серотонинергические нейроны ядер шва, холинергические нейроны ядра Мейнерта, а также нейроны коры больших полушарий и некоторые вегетативные сплетения. В силу этого, помимо дефицита дофамина, возникает дисфункция серотонинергических, норадренергических и холинергических систем. С поражением экстраингральных структур связаны немоторные проявления болезни.

Клинические проявления БП

Основу клинической картины БП составляет классическая триада: акинезия (гипокинезия), мышечная ригидность и тремор покоя. На более поздней стадии заболевания присоединяется четвертый симптом — постуральная неустойчивость. Заболевание может начаться с каждого из трех указанных симптомов, к которому впоследствии присоединяются остальные симптомы. В некоторых случаях дебют БП может состоять сразу из двух или даже трех симптомов.

Основные принципы терапии БП

Согласно концепции Braak и соавт., БП характеризуется восходящим типом нейродегенеративного процесса: от каудальных отделов ствола мозга к коре больших полушарий. При этом латентная и наиболее ранняя продромальная (премоторная) стадии болезни длятся около 5–8 лет и к моменту манифестации классических проявлений БП гибнет большая часть нейронов черной субстанции. Поэтому попытки нейропротекции на более

поздней стадии не могут быть успешными, и задачей врача является вмешательство на максимально ранних стадиях патологического процесса.

Основными задачами лечения больных паркинсонизмом являются компенсация дофаминового дефицита и его последствий (коррекция нарушенных взаимоотношений нейромедиаторов), замедление прогрессирования заболевания (сохранение и защита дофаминовых нейронов), активация восстановительных процессов и стимуляция синтеза дофамина.

На практике сегодня применяются 6 основных групп ППС: препараты леводопы; агонисты дофаминовых рецепторов; ингибиторы ферментов метаболизма дофамина — КОМТ и МАО-Б; амантадины; центральные холинолитики.

Препараты леводопы (L-допа). Появились в клинической практике в 60–70-х годах XX столетия. Их использование позволило значительно отодвинуть сроки инвалидизации больных БП. L-допа является биологическим предшественником дофамина. Применение самого дофамина в качестве лечебного средства оказалось невозможным, так как он не проникает через гематоэнцефалический барьер. Однако существуют проблемы и с приемом L-допы, так как большая часть препарата разрушается в желудочно-кишечном тракте и крови под воздействием ДОФА-декарбоксилазы, что является причиной возникновения таких побочных эффектов, как тошнота, рвота, ортостатическая гипотензия. Лишь 1 % от принятой дозы леводопы достигает нигростриарных нейронов и принимает участие в синтезе дофамина. Для того чтобы нивелировать действие периферической ДОФА-декарбоксилазы и облегчить поступление леводопы в ткани мозга, уменьшить выраженность периферических побочных эффектов и снизить общую принимаемую дозу леводопы, ее обычно комбинируют с ингибитором периферической ДОФА-декарбоксилазы (карбидопа или бензеразид). В настоящее время препараты чистой леводопы практически не применяются в клинической практике. Использование препаратов L-допы считается золотым стандартом лечения БП.

Сроки начала терапии препаратами леводопы должны быть индивидуальными и зависят от темпа прогрессирования болезни, рода профессиональной деятельности, эффективности других ППС, семейно-бытового статуса пациента. Считается, что назначать препараты L-допы наиболее целесообразно тогда, когда паркинсонизм приводит к существенным двигательным нарушениям, которые не купируются другими ППС.

Выбор оптимальной дозы и кратности приема препарата зависит от индивидуальной чувствительности. Оптимальной индивидуальной дозой считается такая доза препарата, при которой наступает максимально возможная коррекция симптомов паркинсонизма, но не возникает побочных эффектов. Назначение дофасодержащих препаратов с ингибиторами ДОФА-декарбоксилазы начинается с субпороговых доз. В начале лечения назначают по 1/4 таблетки 3 раза в день, затем увеличивают дозу на 1/4 таблетки 1 раз в неделю. После каждого повышения дозы оценивают ее эффективность. Обычно при первом назначении леводопы достаточно принимать по 1/2 таблетки 3 раза в день. При необходимости дозу увеличивают до 1 таблетки 3 раза в день. Если дневная доза 4 таблетки не дает эффекта, дальнейшее увеличение дозы считается неэффективным.

Оценивать эффективность препарата можно с использованием простых тестов: теста пронации-супинации кисти; теста движения кисти между двумя точками, расположенными на

расстоянии 30 см друг от друга; теста быстрых движений пальцев кисти (например, постукивания поочередно пальцами кисти по столу); теста ходьбы на расстояние 7 метров и обратно с поворотом туловища.

Следует отметить, что постепенное увеличение дозы препарата по мере нарастания степени тяжести заболевания оказывается неизбежным.

Использование ингибиторов ДОФА-декарбоксилазы позволило в большинстве случаев устранить периферические побочные действия леводопы. Однако у 60–80 % больных через 3–5 лет приема препаратов развиваются центральные побочные эффекты, такие как психотические эквиваленты, дискинезии, резкие флюктуации двигательной активности.

Для достижения более стабильного уровня дофасодержащих препаратов в крови с целью устранения нефизиологичной, пульсирующей стимуляции дофаминовых рецепторов, уменьшения выраженности лекарственных дискинезий и времени их наступления используют препараты леводопы пролонгированного действия. Они обеспечивают замедленное высвобождение действующего вещества в ЖКТ, что способствует более длительному эффекту препарата (до 8 ч), однако относительно низкая биодоступность леводопы в составе данных лекарственных форм требует повышения общей дозировки действующего вещества в среднем на 30 %.

Была предложена форма леводопы в сочетании с карбидопой для постоянного дуоденального введения после микрогастростомии. Благодаря переносной дозирующей помпе у больных, находящихся в тяжелой стадии болезни, обеспечивается постоянная концентрация леводопы в кишечнике и крови.

Из дофасодержащих ППС обращает на себя внимание зарегистрированный в Украине препарат Карбидопа и Леводопа-Тева (производитель — компания TEVA, Израиль). В его составе соотношение леводопы/карбидопы 10 : 1. Препарат представляет собой делимую таблетку, что позволяет оптимально дозировать прием препарата, начиная с 1/4 таблетки 3 раза в день, увеличивая дозу на 1/4 таблетки 1 раз в неделю. Препарат представляет собой идеальное сочетание цены и качества на фармацевтическом рынке.

Агонисты ДА-рецепторов. Первоначально агонисты ДА-рецепторов (АДАР) использовались для комбинированной терапии с препаратами леводопы, чтобы снизить их дозу. Впоследствии оказалось, что АДАР эффективны в начальных стадиях заболевания в качестве монотерапии. Особенно возрос интерес к препаратам данной группы после того, как в ряде исследований было показано нейропротективное действие АДАР, что замедляло темпы прогрессирования заболевания.

АДАР действуют непосредственно на ДА-рецепторы в подкорковых ганглиях, минуя пресинаптическую часть нигростриарных нейронов. Их действие направлено на D2-рецепторы, которые широко распространены в нигростриарных, мезолимбических и мезокортикальных путях. Именно со стимуляцией D2-рецепторов связан симптоматический эффект АДАР в отношении ригидности, гипокинезии и тремора. В настоящее время существует две группы АДАР: эрголиновые (бромкриптин) и неэрголиновые (пирибедил и прамипексол). К преимуществам АДАР относятся: эффективность в отношении тремора, плохо поддающегося традиционной терапии леводопой («антитрemorный» эффект особенно

убедительно показан для пирибедила и прамипексола); отсутствие конкуренции с пищевыми аминокислотами; отсутствие необходимости дальнейшего метаболизирования в ЦНС, в том числе с участием окислительных реакций; более длительный (по сравнению с леводопой) период полужизни и более длительная тоническая стимуляция постсинаптических рецепторов; меньший риск развития дискинезий; антидепрессивный эффект ряда препаратов (особенно у прамипексола); нейропротективное действие.

Среди побочных эффектов АДАР следует отметить: тошноту; рвоту; сердечные аритмии; фиброз клапанов сердца; постуральную гипотензию; галлюцинации;

Помимо воздействия на D₂-рецепторы, пирибедил усиливает центральную норадренергическую передачу за счет дополнительных α₂-норадренергических свойств (блокада пресинаптических α₂-адренорецепторов, реципрокное усиление высвобождения ацетилхолина в лобной коре и дорсальном гиппокампе). Благодаря этому эффекту пирибедил эффективен в лечении таких осложнений болезни Паркинсона, как когнитивные нарушения и постуральная неустойчивость.

При правильном индивидуальном подборе и постепенном повышении дозы АДАР показывают хорошую переносимость и достаточно высокую эффективность. На ранних стадиях БП, применяя в качестве монотерапии незерголиновые АДАР, удается уменьшить степень выраженности основных симптомов заболевания (брадикинезия, тремор и мышечная ригидность) на 20–40 %, а у больных на развернутых стадиях заболевания добавление АДАР к леводопе способствует снижению тяжести симптоматики в среднем на 15–20 %.

Ингибиторы моноаминоксидазы типа В (МАО-В). Фермент МАО типа В участвует в метаболизме церебральных моноаминов, в том числе дофамина, расщепляя его до конечного продукта — гомованилиновой кислоты. Кроме того, ингибиторы МАО-В являются антиоксидантами, защитное действие которых неоднократно показано на различных экспериментальных моделях паркинсонизма. Фармакотерапевтический эффект ингибиторов МАО-В связывают: с увеличением уровня дофамина в стриатуме; увеличением в стриатуме содержания фенилэтил-амин, который стимулирует высвобождение и тормозит обратный захват дофамина, а также его способностью стимулировать напрямую дофаминовые рецепторы; действием метаболитов селегилина — метамфетамина и амфетамина, которые усиливают высвобождение и тормозят обратный захват дофамина;

Суточная доза селегилина должна составлять 10–15 мг в сутки в 2 приема .

Относительно недавно стал применяться препарат нового поколения — необратимый ингибитор МАО-В разагилин. В проведенных исследованиях показана способность разагилина позитивно влиять на течение патологического процесса при БП, что позволяет отнести препарат к достаточно перспективным.

Ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ). Фермент КОМТ осуществляет метилирование как предшественника дофамина L-допы, так и самого дофамина, которые перестают участвовать в осуществлении функций дофаминергических нейронов. Ингибиторы КОМТ способны повышать как уровень эндогенного дофамина, так и синтез дофамина из леводопы. Существуют ингибиторы КОМТ периферического действия, которые не проникают через гематоэнцефалический барьер (энтакапон), и проходящие через него (толкапон).

Толкапон ввиду его высокой гепатотоксичности в качестве лечебного средства не применяется. Эффективная однократная доза энтакапона составляет 200 мг, среднесуточная доза — от 600 до 1200 мг. Препарат оказывает положительное влияние на моторные флюктуации, особенно при «изнашивании» конца дозы. Существует комбинированный препарат леводопа + карбидопа + энтакапон. Он позволяет облегчить борьбу с леводопа-индуцированными флюктуациями. Есть данные, что раннее назначение этой комбинации способно предотвращать либо отсрочивать наступление осложнений терапии леводопой.

Амантадины. Препараты из группы амантадинов достаточно давно используются для лечения БП. Известны две подгруппы амантадинов: амантадина гидрохлорид и амантадина сульфат. Эффективность в лечении БП связывают со следующими механизмами: увеличение синтеза дофамина в пресинаптических терминалях; увеличение выброса дофамина в синаптическую щель; торможение обратного захвата дофамина из синаптической щели; блокирование NMDA-рецепторов глутамата.

На ранних и среднетяжелых стадиях заболевания амантадины оказывают умеренный противопаркинсонический эффект, на развернутых стадиях они могут также уменьшать выраженность двигательных осложнений проводимой леводопа-терапии. Важным является свойство амантадинов подавлять выраженность индуцированных леводопой дискинезий. С учетом глутаматблокирующего эффекта амантадинов обсуждается целесообразность их назначения с целью коррекции имеющихся у больных когнитивных нарушений. Оптимальной дозой является 100–200 мг амантадинов в сутки в 3 приема .

Холинолитики. Препараты из группы холинолитиков применяются для лечения БП еще с середины XIX века. Механизм действия связан с восстановлением баланса между относительно преобладающей холинергической активностью и сниженной дофаминергической функцией в стриатуме. В настоящее время применение препаратов из группы холинолитиков снижается, что обусловлено достаточно большим количеством побочных эффектов. Из периферических побочных действий препарата следует отметить: нарушение аккомодации; мидриаз; сухость во рту; запоры; задержку мочеиспускания. Назначение холинолитиков возможно в ранней стадии заболевания у относительно молодых пациентов (до 65 лет) в качестве монотерапии, главным образом при дрожательной форме БП.

В настоящее время большинство применяемых на сегодняшний день ППС относятся к группе симптоматических. Однако они не позволяют предотвратить или замедлить патологический процесс нейродегенерации либо вызвать его обратное развитие. В связи с этим в настоящее время разрабатывается и внедряется целый ряд новых противопаркинсонических средств, ориентированных не столько на симптоматический эффект, сколько на патогенетические основы болезни .

С учетом воздействия на патогенетические механизмы БП перспективным считается использование новых антиоксидантов (идебенон и др.), антагонистов глутаматных рецепторов, обладающих антиэксцитотоксическими свойствами (рилузол, ремасемид). Активно развивается направление, связанное с генной терапией БП, — стереотаксическое введение в область полосатого тела различных псевдовирусных наночастиц, несущих гены пептидных факторов роста, ферментов синтеза дофамина и т.д. Перспективы клеточной регенераторной терапии болезни Паркинсона зависят от того, насколько удачными будут

попытки трансформации фенотипа применяемых клеток (стволовые мезенхимальные клетки костного мозга и жировой ткани, обкладочные клетки обонятельного эпителия и т.п.) по пути специфических ДА-продуцирующих нейронов.

Особые надежды возлагаются на разработку и клиническое внедрение новых молекулярных подходов к нейропротективной терапии нейродегенерации при БП:

— применение пептидных факторов роста — GDNF и др. путем интравентрикулярного введения;

— геннотерапевтические подходы к повышению экспрессии в мозге паркина, PINK1, DJ-1 и других белков;

— использование препаратов, повышающих экспрессию молекулярных шаперонов, активность протеасомного комплекса и интенсификацию процессов лизосомальной аутофагии;

— применение ингибиторов агрегации и процессинга α -синуклеина, ингибиторов киназной активности LRRK2;

— внедрение препаратов с цитокиновыми и противовоспалительными свойствами (эритропоэтин и др.), в том числе подавляющих реакции микроглиальной активации.

Однако для того чтобы новые методы терапии БП были эффективными, необходима их реализация на ранней или даже латентной стадии нейродегенеративного процесса, поскольку клинически манифестные формы БП связаны с гибелью 60–80 % дофаминергических нейронов. Это ставит задачу разработки адекватных биомаркеров БП — нейровизуализационных, нейрофизиологических, биохимических, молекулярно-генетических и др., которые были бы информативны в максимально ранние сроки болезни.

Список литературы

1. Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей / Под ред. С.Н. Иллариошкина, Н.Н. Яхно. — М., 2008. — 405 с.
2. Болезнь Паркинсона (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика) / Карабань И.Н., Карабань Н.В., Крыжановский Г.Н., Кучеряну В.Г., Магаева С.В. — М.: Медицина, 2002. — 336 с.
3. Голубев В.Л. Лечение болезни Паркинсона: решенные и нерешенные вопросы // Избранные лекции по неврологии / Под ред. В.Л. Голубева. — М.: Эйдос Медиа, 2006. — С. 395–420.
4. Зальялова З.А., Яковлева Л.А., Богданов Э.И. Немоторные проявления болезни Паркинсона: Методическое пособие для постдипломного образования. — Казань, 2009. — 34 с.
5. Клиническая диагностика в неврологии: руководство для врачей / М.М. Одинак, Д.Е. Дыскин. — СПб.: СпецЛит, 2007. — 528 с.
6. Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению / Под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. — М.: МЕДпресс-информ, 2002. — 608 с.