**Противопаркинсонические средства**

**болезнь паркинсон фармакологический ингибитор**

**Введение**

Сегодня учёные, изучая различные исторические тексты разных эпох, находят в них описание болезни, чьи симптомы удивительно сходны с симптомами паркинсонизма. Отсюда напрашивается вывод о том, что этот синдром наблюдался в человеческих популяциях испокон веков, когда люди ещё не могли объяснить видимого ими феномена. И, надо сказать, современный человек не очень далеко ушёл от своих многоуважаемых предков: несмотря на поразительный прогресс в таких науках, как физиология, молекулярная биология, биохимия, нам до сих пор в деталях не известен патогенез этого заболевания, мы пока не смогли найти лекарства, которое смогло бы окончательно вылечить больного (паркинсонизм считается неизлечимым заболеванием, вся терапия по сути направлена на снятие синдрома и не может кардинально остановить начавшийся патологический процесс). А вот за «открытие» одного из самых эффективных препаратов в лечении паркинсониза нам следует благодарить древних индийцев. Они описали симптомы болезни Паркинсона, которую они назвали Кампавата, еще за 5000 лет до нашей эры. Для лечения кампаваты они использовали тропическое растение семейства бобовых - бархатную фасоль, носившее название Атмагупта. Семена бархатной фасоли - это природный источник терапевтического объема L-допы.

На современном этапе истории болезнь Паркинсона была впервые описана в "Эссе о дрожательном параличе", опубликованном в 1817 году лондонским врачом по имени Джеймс Паркинсон (1755-1824). Джеймс Паркинсон систематически описал истории болезни шести пациентов, имеющих симптомы заболевания, которое в конце концов было названо в его честь. Нехарактерной чертой для подобного исследования стало то, что врач не обследовал больных сам, но ежедневно наблюдал за ними во время прогулок. Целью его эссе было зарегистрировать симптомы нарушения, которое он определил как «непроизвольное дрожание с уменьшением мышечной силы в частях тела в неподвижном состоянии и даже при поддержке; с тенденцией наклона корпуса вперед и изменения скорости от ходьбы к бегу; рассудок и интеллект остаются ненарушенными».

**Болезнь Паркинсона: типы, клинические проявления**

Болезнь Паркинсона представляет собой хроническое нейро-дегенеративное заболевание, при котором поражаются ядра экстрапирамидной системы. Распространенность болезни Паркинсона (БП) среди лиц старше 60 лет превышает 1%. В основе БП лежит дегенерация дофаминергических нейронов черной субстанции головного мозга, приводящая к дефициту дофамина в стриатуме и нарушению функционирования подкорково-корковых систем, регулирующих двигательные функции. В результате развиваются 4 основных симптома заболевания: замедленность и скупость движений (брадикинезия и гипокинезия), повышение мышечного тонуса (ригидность), тремор покоя и неустойчивость при изменении позы (постуральная неустойчивость).

Различают три типа паркинсонизма:

Болезнь Паркинсона - первичное, идиопатическое проявление синдрома;

Вторичный, или симптоматический паркинсонизм. Может быть обусловлен лекарственным, токсическим, травматическим, метаболическим воздействием на организм человека, инфекционным, сосудистым или опухолевым поражением его центральной нервной системы;

Проявление синдрома в общей клинической картине других наследственных и спорадических заболеваний ЦНС (например, при синдроме Стила-Ричардсона-Ольшевского, Шая-Дрейджера, болезни Альцгеймера, хорее Гентингтона, болезни Галлервордена-Шпатца и др.).

Клинические проявления и симптомы

Согласно медицинской статистике, средний возраст проявления болезни Паркинсона - 55 лет, далее подверженность синдрому значительно увеличивается. Ранние симптомы заболевания возникают постепенно, начинаясь, как правило, с общей усталости, неуверенности походки, затрудненности привычных движений и путанности мыслей.

Диагностику паркинсонизма проводят по клиническим проявлениям и степени их выраженности. В зависимости от преобладания симптомов выделяют несколько форм паркинсонизма:

Акинетико-ригидная форма паркинсонизма

Для этой формы заболевания характерно значительное ограничение двигательной активности (гипокинезия). Движения становятся медленными (брадикинезия). Больной передвигается короткими шагами, обладает замедленной реакцией. Нарушается подвижность шеи, речь становится монотонной, плохо различимой; наблюдается гипомимия (скупость или отсутствие мимики), лицо становится маскообразным, иногда с застывшей гримасой удивления или печали. Изменяется почерк: наблюдается микрография - больной пишет мелко и нечетко; микрография может выступать в качестве самого раннего симптома.

Развивается значительная ригидность мышц. По мере прогрессирования заболевания она постепенно нарастает, что сопровождается формированием характерной позы с преобладанием сгибания конечностей и туловища: шея согнута, голова наклонена вперед, руки согнуты в локтевых суставах и приведены к туловищу, спина сгорблена, ноги слегка согнуты в тазобедренных и коленных суставах. При попытке распрямить силой руки или ноги больного ощущается усиленное сопротивление в его мышцах, как на протяжении всего разгибания, так и сгибания. При этом мышцы разгибаются и сгибаются как бы с мелкими подергиваниями, как на шестеренках - так называемый, симптом "зубчатого колеса". Больные длительное время могут находиться в позах, не возможных для здоровых людей, например, лежать с приподнятой над подушкой головой (симптом "воздушной подушки").

Наблюдается нарушение постуральных рефлексов (обеспечивающих поддержание определённого положения тела, позы). Значительно изменяется походка. Первые шаги делаются с большим усилием, а затем больной двигается мелкими, семенящими шажками, темп которых постепенно нарастает, больной как бы "догоняет" свой собственный центр тяжести; остановиться ему так же трудно, как и начать движение. Отмечается пропульсия - бесконтрольное продолжение движения по инерции. При этом могут наблюдаться парадоксальные двигательные феномены: так, больной, который с трудом поднимается со стула, может легко взбегать по лестнице, или ходить, переступая через большие препятствия. Временное "растормаживание" и облегчение движения может происходить под влиянием сильных эмоций, как положительных, так и отрицательных - радости или страха.

Ригидно-дрожательная форма заболевания

Ригидно-дрожательная форма паркинсонизма проявляется в том, что тугоподвижность мышц сопровождается непроизвольным подергиванием конечностей (4-8 колебаний в секунду) в состоянии покоя. Во время сна и при целенаправленных действиях тремор может сглаживаться или исчезать. Иногда поражается только одна часть или сторона тела. Характерны навязчивые движения пальцев, как при катании шариков или счете монет, подергивания кистей в области запястья. Отчетливо различим тремор головы в вертикальной или горизонтальной плоскости. На поздних стадиях дрожание может распространиться также на нижнюю челюсть, губы, язык, голосовые связки или другие части тела.

Дрожательная форма паркинсонизма

Основным симптомом при данной форме заболевания является тремор конечностей, ригидность и гипокинезия проявляются в меньшей степени.

Симптомы паркинсонизма часто дополняются нарушениями в функционировании вегетативной системы, наблюдается тахикардия, потливость, повышенное слюноотделение, сальность или сухость кожи, затруднение жевания и глотания, вазомоторные отеки, экземы, проблемы со сном, задержка мочеиспускания и дефекации, половая дисфункция.

Происходят изменения психики: больные теряют интерес к окружающему миру, перестают проявлять эмоции, не проявляют инициативу, становятся раздражительными, пугливыми, зависимыми, эгоистичными, впадают в депрессию, склонны к суициду. Другие вероятные последствия паркинсонизма - снижение или потеря памяти, интеллекта.

Многие симптомы начальной стадии напоминают временные недомогания, проявления заболеваний другой этиологии - и потому часто не вызывают беспокойства.

Стадии паркинсонизма по Хен и Яру (Hoehn, Yahr, 1967)

В зависимости от тяжести наблюдаемых симптомов, выделяют следующие стадии развития болезни:

· Стадия 0.0 - нет признаков паркинсонизма.

· Стадия 1.0 - только односторонние проявления.

o Стадия 1.5 - односторонние проявления с вовлечением аксиальной мускулатуры.

· Стадия 2.0 - двухсторонние проявления без признаков нарушения равновесия.

o Стадия 2.5 - мягкие двухсторонние проявления. Сохранена способность преодолевать вызванную ретропульсию.

· Стадия 3.0 - умеренные или средней тяжести двухсторонние проявления. Небольшая постуральная неустойчивость. Но больной не нуждается в посторонней помощи.

· Стадия 4.0 - тяжёлая обездвиженность; однако ещё может ходить или стоять без поддержки.

· Стадия 5.0 - без посторонней помощи прикован к креслу или кровати.

# Болезнь Паркинсона: этиология

Существует несколько причин, вызывающих развитие болезни Паркинсона.

Во-первых, паркинсонизм у человека и обезьян может быть вызван 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином. Под действием моноаминооксидазы В (МАO B) это вещество превращается в токсическое соединение М-метил-4-фенилпиридин, попадающее в дофаминергические нейроны черной субстанции посредством механизма, в обычных условиях обеспечивающего обратный захват дофамина. В нейронах М-метил-4-фенилпиридин ингибирует процесс окислительного фосфорилирования, действуя, по-видимому, на уровне комплекса I дыхательной цепи, в результате чего нейроны черной субстанции погибают, запасы дофамина в базальных ядрах истощаются, и развивается паркинсонизм. Полагают, что помимо нарушения энергетического обмена М-метил-4-фенилпиридин вызывает образование свободных радикалов и свободнорадикальное окисление.

Во-вторых, существует гипотеза, согласно которой заболевание может быть вызвано экзотоксином, сходным по строению с 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином. В этом случае токсин должен попадать в организм продолжительное время, поскольку клинические проявления болезни возникают только после гибели 80% нейронов черной субстанции. Кроме того, полагают, что болезнь Паркинсона могут вызывать и эндогенные токсины. Так, в норме дофамин легко окисляется с образованием свободных радикалов, которые могут окислять компоненты клетки и приводить к гибели самих клеток. Хотя значение дофамина в этиологии болезни Паркинсона до конца не изучено, роль свободных радикалов не вызывает сомнения.

В-третьих, болезнь Паркинсона может быть связана с мутациями в некоторых генах и передаваться по наследству.

В целом стоит заметить, что причины развития паркинсонизма разнообразны: это может быть перенесенный энцефалит, атеросклероз сосудов мозга, травма головы, интоксикации (барбитуратами, угарным газом). Почти в половине случаев причину заболевания установить не удаётся.

**Роль генетических факторов в развитии болезни Паркинсона**

На сегодняшний день учёные обнаружили уже несколько генов, мутации в которых могут приводить к развитию болезни Паркинсона. В соответствии с тем, какой ген служит причиной патологического процесса, выделяют несколько форм заболевания.

Аутосомно-доминантная форма паркинсонизма

Аутосомно-доминантная форма паркинсонизма связана с дефектами гена альфа-синуклеина (локус PARK1; MIM 163890).

В 1996 году Polymeropoulos M.H. с соавторами проводили генетический анализ итальянской семьи, страдающей аутосомно-доминантной формой паркинсонизма. В ходе исследования была обнаружена мутация в 53 кодоне гена синуклеина альфа (SNCA), которая и послужила причиной заболевания. (Ген SNCA картируется на 4 хромосоме в области 4q21; локус PARK1). Мутация состояла в замене гуанина на аденин, вследствие чего в пептидном продукте вместо аланина появлялся треонин.

Позже в немецкой семье, страдающей паркинсонизмом, была выявлена другая мутация в том же гене SCNA (в 30 кодоне замена гуанина на цитозин, замена аланина на пролин в белке).

Ген альфа-синуклеина (SNCA) кодирует нейрональный пресинаптический белок альфа-синуклеин, состоящий из 140 аминокислот. Альфа-синуклеин составляет около одного процента общего белка мозга. Существует целое семейство синуклеиновых белков, в которое входят три различных синуклеина: альфа (упоминавшийся выше), бета и гамма-синуклеины. Основной структурной характеристикой альфа-синуклеина и других, выявленных позже, членов семейства, отличающей их от всех известных белков, является несколько раз тандемно повторяющийся одиннадцатичленный мотив с сердцевиной EKTKEGV. Такие тандемные повторы составляют большую часть сравнительно маленькой (около 15000 Да) белковой молекулы. Оставшаяся С-концевая область у большинства синуклеинов является сильно отрицательно заряженной (за исключением одного известного варианта а-синуклеина крысы, в котором эта область содержит много положительно заряженных аминокислотных остатков).

На данный момент физиологическая функция синуклеинов еще до конца не выяснена. Предполагается, что альфа-синуклеин в пресинаптических окончаниях связан с мембраной везикул, содержащих нейромедиатор, и участвует в контроле их транспорта к пресинаптической терминали, экзоцитоза. Альфа-синуклеин не имеет выраженной вторичной структуры и относится к белкам неглобулярной конформации. Подобные белки участвуют в белок-белковых взаимодействиях, вследствие чего становятся структурированными только лишь в результате связывания с другими белками. Предполагается, что альфа-синуклеин связывается с белками цитоскелета и другими внутриклеточными белками, участвующими в транспорте везикул, посредством специальной адапторной молекулы - белка синфилина-1. (Однако точная локализация белка в клетке до сих пор точно не выяснена: синуклеины обнаруживаются и в телах, и в отростках нейронов, а в центральной нервной системе они являются в основном цитозольными белками, не связанными прочно ни с цитоскелетом, ни с мембранными структурами. Интактные молекулы синуклеинов, обнаруживающиеся в цитозольной фракции, могут инициировать образование внутринейронных отложений типа телец Леви, а продукты протеолиза синуклеинов могут секретироваться во внеклеточное пространство и инициировать образование внеклеточных отложений типа старческих бляшек при болезни Альцгеймера).

Аутосомно-рецессивная ювенильная форма паркинсонизма

Аутосомно-рецессивная ювенильная форма паркинсонизма обусловлена дефектами в гене паркина (шестая хромосома, локус PARK2, позиции 6q25.2-q27), который состоит из 12 экзонов, а его протяженность составляет 500 тысяч пар нуклеотидов. Ген паркина экспрессируется в различных тканях, но наиболее активно в мозге, в области черной субстанции. Продукт данного гена белок паркин состоит из 465 аминокислот. Паркин играет роль в одном из основных этапов метаболизма клетки - протеасомной деградации белков. Белки, которые необходимо утилизировать, коньюгируют с мультимерами убиквитина, вследствие чего происходит их деградация в протеосомах. Конъюгация белков с мультимерами убиквитина представляет собой каскадную реакцию, сопровождающуюся взаимодействием с Е1-убиквитинактивирующим ферментом, Е2-убиквитинконъюгирующим ферментом и Е3-убиквитинлигазой. Shimura H. в своих исследованиях показал, что паркин обладает активностью Е3-убиквитинлигазы. Утрата ферментативной активности паркина сопровождается накоплением неубиквитинированного субстрата. В мозге здоровых людей паркин является частью стабильного белкового комплекса, включающего гликозилированную изоформу альфа-синуклеина. У больных с аутосомно-рецессивной ювенильной формой паркинсонизма в нейронах, несущих мутации в гене PARK2, блокируется ассоциация паркина с субстратом Sp22, обусловливая накопление гликозилированной формы альфа-синуклеина в цитоплазме нейронов.

Паркин убиквитинизирует и G-связанный трансмембранный белок, именуемый как паркин-ассоциированный белок, подобно рецептору эндотелина (Pael-R). Мутационно поврежденная форма белка паркина теряет свою нормальную ферментативную функцию, что сопровождается накоплением неструктурированной, нерастворимой формы белка Pael-R в мозге больных.

Третьим белком, проходящим процесс убиквитинизации, является пресинаптическийй белок CDCrel-1, экспрессирующийся в клетках центральной нервной системы. Полагают, что он участвует в ингибировании процесса слияния пресинаптических везикул с плазматической мембраной и последующего экзоцитоза. Паркин-опосредованная убиквитинизация и деградация этого белка сопровождается увеличением выброса нейромедиатора. Мутации в гене PARK2 инактивируют этот процесс (белок CDCrel-1 накапливается в пресинаптической мембране, блокируя процесс экзоцитоза и, как следствие, передачу нервного импульса).

Паркин также участвует в процессе убиквитинизации белка синфилина-1, взаимодействующего с альфа-синуклеином. Экспрессия альфа-синуклеина, синфилина-1 и паркина обусловливает формирование убиквитин-позитивных цитоплазматических включений, аналогичных тельцам Леви. Мутации в гене паркина инактивируют процесс убиквитинизации синфилина-1 и формирование цитоплазматических включений.

У больного с ювенильной формой паркинсонизма в Японии в гене PARK2 была выявлена делеция пяти (3-7) экзонов. У четырех других больных из трех неродственных японских семей, а также в Корее, были зарегистрированы гомозиготные делеции 4 экзона в данном гене. Делеция четвертого экзона была впоследствии описана и в Европейских семьях. У различных больных с данной формой паркинсонизма были выявлены рзнообразные мутации в других экзонах гена PARK2.

Аутосомно-доминантная форма паркинсонизма, связанная с геном убиквитин-С-концевой гидролазы L1 UCH-L1.

Аутосомно-доминантная форма паркинсонизма может быть вызвана также дефектами гена убиквитин-С-концевой гидролазы L1 UCH-L1 (локус PARK5; MIM 191342).

В 1998 году Leroy E. с соавторами зарегистрировали миссенс-мутацию в 93 кодоне (ile-met) в гене убиквитин-С-концевой гидролазы L1 (UCH-L1) в немецкой семье, страдающей аутосомно-доминантной формой паркинсонизма. Данная мутация вызывает частичную потерю каталитической активности тиоловой протеазы, что, вероятно, сопровождается нарушением каскада протеолиза в клетке и способствует агрегации белков.

Убиквитин-С-концевая гидролаза L1 ( UCH-L1 ) составляет один-два процента растворимых белков мозговой ткани и ее функция заключается в гидролизе полимерных форм убиквитина и убиквитиновых конъюгатов до мономерных форм. Убиквитин-С-концевая гидролаза L1 обнаруживается в составе телец Леви.

Аутосомно-рецессивная форма паркинсонизма, обусловленная дефектами гена DJ-1 (локус PARK7; MIM 606324).

В 2001 году Van Duijn C.M. с соавторами картировали новый локус PARK7 , лежащий на расстоянии 25 сантиморган от локуса PARK6 на 1 хромосоме человека в позиции 1p36 . В данном локусе идентифицирован ген DJ-1 , в котором детектированы мутации у больных в семьях с АР паркинсонизмом. В 2003 году Bonifati V. описал делецию размером 4 тысячи пар нуклеотидов, затрагивающую инициирующий кодон, в двух датских семьях и миссенс мутацию в 166 кодоне (T-C; leu-pro).

Патогенез

Болезнь Паркинсона развивается в результате гибели клеток компактной части черной субстанции и голубоватого ядра. Кроме того, погибают нейроны бледного шара и скорлупы. В нейронах базальных ядер, ствола мозга, спинного мозга и симпатических ганглиев обнаруживают эозинофильные включения (тельца Леви). Они отсутствуют при других заболеваниях, сопровождающихся паркинсонизмом.

Медиальный бледный шар и сетчатая часть черной субстанции оказывают тормозящее действие на ядра таламуса, от которых идет возбуждающая импульсация к моторной коре; стриатум (хвостатое ядро и скорлупа) модулирует это тормозящее действие. Это осуществляется с помощью прямого моносинаптического тормозного пути от стриатума к медиальному бледному шару и сетчатой части черной субстанции, а также непрямого пути тормозного пути, идущего от стриатума к данным структурам через латеральный бледный шар и субталамическое ядро; этот непрямой путь в конечном счете растормаживает медиальный бледный шар и сетчатую часть черной субстанции. Таким образом, активация прямого пути ведет к возбуждению моторной коры, а непрямого - наоборот.

Отростки дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции направляются к стриатуму , оказывая возбуждающее влияние на прямой путь (через D1-рецепторы ) и тормозящее - на непрямой (через D2-peцепторы ).

При болезни Паркинсона дофаминергические нейроны черной субстанции погибают. В результате снижается активность прямого пути и повышается - непрямого. Следовательно, уменьшаются возбуждающие влияния таламуса на моторную кору.

При болезни Паркинсона уменьшается содержание и других медиаторов, в частности норадреналина. Клинические проявления этих изменений неизвестны. Предполагают, что их следствием бывает депрессия.

В патогенезе заболевания большое значение имеет снижение тормозного влияния дофамина на нейроны стриатума, приводящее к относительному преобладанию активности холинергических систем мозга. Дополнительное значение имеет эксайтотоксический эффект избытка нейромедиатора глутамата, обусловленный дезинтеграцией стриокортикальных связей вследствие дегенерации дофаминергического мезокортикального пути.

**Основные противопаркинсонические средства (ППС)**

Вещества, активирующие дофаминергические влияния. Предшественники дофамина

В основе патогенеза болезни Паркинсона лежит дегенерация дофаминовых нейронов черной субстанции, и, как следствие, снижение концентрации дофамина в стриатуме. В целях её восстановления учеными было предложено вводить в организм извне недостающее количество дофамина в качестве лекарственного препарата. Однако сам по себе дофамин не способен проходить через ГЭБ, поэтому в организм вводится его предшественник- L-ДОФА (диоксифенилаланин), или иначе леводопа.

По поступлении в организм леводопа быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта посредством механизма активного транспорта. Максимальный уровень препарата в плазме крови отмечается через 1-2 ч. после приема внутрь, время полувыведения составляет 1-3 ч. Через 8 ч. около 60% от введенной дозы выделяется с мочой в виде метаболитов. Основными метаболитами леводопы являются 3-метокси-4-гидроксифенилуксусная (гомованилиновая) кислота и дигидроксифенилуксусная кислота. Лечебный эффект реализуется следующим образом: после преодоления ГЭБ, леводопа захватывается окончаниями сохранившихся нигростриарных нейронов и, подвергаясь в них декарбоксилированию, превращается в дофамин, который накапливается в пресинаптических пузырьках и ритмично выделяется в синаптическую щель, поддерживая адекватное функциональное состояние стриарных нейронов. Однако леводопа может подвергаться декарбоксилированию и на периферии (в ЖКТ, эндотелий кровеносных сосудов). В этом случае терапия может оказаться неэффективной. Во-первых, превращение предшественника в дофамин происходит уже на периферии, а дофамин, как мы знаем, не может пройти через ГЭБ и достичь нейронов черной субстанции. Во-вторых, присутствие дофамина в общем кровотоке вызывает целый ряд нежелательных побочных эффектов, таких как тошнота, отсутствие аппетита, рвота, развивающихся вследствие стимуляции хеморецепторов пусковой зоны рвотного центра, расположенного в продолговатом мозге и не защищенного гематоэнцефалическим барьером.

Именно поэтому в состав современных препаратов стали включать комбинацию леводопы с ингибитором периферической ДОФА-декарбоксилазы, который блокирует ее метаболизм в периферической ткани, что позволяет значительно уменьшить дозу леводопы и снизить вероятность ее побочных эффектов (на сегодняшний день «чистая» леводопа, без ингибитора, уже практически не применяется). Наиболее распространены такие ингибиторы ДОФА-декарбоксилазы, как карбидопа и бенсеразид. Надежная блокада периферического метаболизма леводопы возможна лишь в том случае, когда доза ингибитора превышает 75-100 мг/сут., поэтому в начале лечения при использовании малых доз препарата выгоднее применять средства с высоким содержанием ингибитора (например, мадопар 125). В противном случае чаще возникают побочные действия, а эффект может оказаться менее выраженным.

Существуют два типа препаратов леводопы, в зависимости от того, с каким ингибитором она комбинируется. Во-первых, препараты, содержащие комбинацию леводопы с карбидопой (синемет, наком, тидомет); во-вторых, препараты, в которых леводопа сочетается с бенсеразидом (мадопар).

Противопаркинсонический потенциал этих препаратов в эквивалентных по леводопе дозах примерно одинаков. При переходе с одного препарата леводопы на другой (например, с накома на мадопар или наоборот) нужно учитывать содержание леводопы в таблетке (например, 3 таблетки накома по содержанию леводопы эквивалентны 33/4 таблеткам мадопара 250).

Препараты леводопы остаются наиболее эффективным противопаркинсоническим средством, «золотым стандартом» лечения болезни Паркинсона. У подавляющего большинства больных с БП даже умеренные дозы леводопы вызывают драматическое уменьшение основных симптомов. Препарат остается эффективным в течение всего срока заболевания, но со временем его дозу приходится повышать. Однако леводопа мало влияет на выраженность так называемых аксиальных симптомов (дизартрия, дисфагия, постуральная неустойчивость), а также психические и вегетативные нарушения, которые на фоне лечения продолжают неуклонно ухудшаться. Более того, спустя несколько лет после начала приема леводопы у 75-80% больных реакция на препарат изменяется - появляются колебания двигательной активности (моторные флуктуации) и избыточная двигательная активность (дискинезии), которые являются одним из основных источников инвалидизации больных.

Первоначально, несмотря на короткий период Т1/2 леводопы в крови (60-90 мин.), ее эффект при 2-3-кратном приеме остается в течение суток стабильным. Но спустя несколько лет продолжительность эффекта разовой дозы сокращается до 3, а затем и до 2 часов, что приводит к постепенному усилению симптомов паркинсонизма в утренние часы или к моменту приема очередной дозы (феномен «истощения» конца дозы). В результате в течение суток возникают колебания между относительно благополучным состоянием на фоне действия принятой дозы (период «включения») и состоянием относительной обездвиженности на фоне ослабления ее действия (период «выключения»). По мере прогрессирования заболевания нарастает амплитуда колебаний между этими двумя состояниями, переходы становятся все более резкими и драматичными - в соответствии с принципом «все или ничего» (феномен «включения-выключения»). При этом даже небольшие колебания уровня леводопы в крови могут быть причиной резких изменений двигательных функций. Причем ухудшение двигательных функций в период «выключения» характеризуется рикошетным усилением симптомов, а не просто возвращением к их исходному уровню.

Со временем «включения» и «выключения» теряют связь с приемом леводопы, становятся все более непредсказуемыми, «обрастают» вегетативными и психическими симптомами. Параллельно с флуктуациями развиваются и дискинезии. В некоторых случаях хореиформные (хореодистонические) дискинезии возникают в период максимального действия недавно принятой дозы (дискинезии пика дозы) или в течение всего периода «включения» (дискинезии «лечебного плато») действия. У других больных дискинезии (главным образом в виде болезненной дистонии конечностей, реже акатизии) возникают с наступлением периода «выключения». Наиболее редкий вариант дискинезий - двухфазные дискинезии представляют собой интенсивные баллистические или стереотипные движения в конечностях, возникающие в начале и конце действия каждой дозы, но проходящие в период ее максимального эффекта.

Главным фактором развития моторных флуктуаций и дискинезий является неуклонная дегенерация нейронов черной субстанции. В результате уменьшения численности дофаминергических окончаний в стриатуме утрачивается их «буферная» функция - способность накапливать и плавно высвобождать дофамин, образованный из леводопы. В результате концентрация дофамина в синапсе попадает в зависимость от колебаний уровня леводопы в крови.

Вскоре после приема очередной дозы она резко повышается, а затем быстро падает. В результате стимуляция дофаминовых рецепторов из тонической превращается в пульсирующую, что, в свою очередь, изменяет функциональное состояние рецепторного аппарата и стриарных нейронов. Помимо центральных фармакодинамических факторов на развитие флуктуаций оказывают влияние и периферические фармакокинетические факторы: из-за замедленного опорожнения желудка (вследствие нарушения вегетативной регуляции или стимуляции дофаминовых рецепторов желудка) или приема препарата вместе с пищей (пищевые аминокислоты конкурируют с леводопой за транспортные системы, обеспечивающие их всасывание в кишечнике) концентрация леводопы может не достигать терапевтического порога, что бывает причиной эпизодического отсутствия эффекта принятой дозы леводопы.

В ряде исследований показано, что выраженность моторных флуктуаций и дискинезий зависит не только от тяжести самого заболевания, но также от длительности применения и суммарной дозы леводопы. Так, установлено, что с каждым годом приема леводопы распространенность моторных флуктуаций увеличивается в среднем на 10%. В связи с этим высказываются предположения, что развитие флуктуаций объясняется способностью леводопы оказывать токсическое воздействие на культуру дофаминергических нейронов. При окислении леводопы или образовавшегося из нее дофамина продуцируются свободные радикалы, перекись водорода, хиноны, другие активные формы кислорода, которые могут провоцировать перекисное окисление липидов, нарушать функционирование дыхательной цепи и тем самым ускорять дегенеративный процесс. Однако доказательств, что этот эффект, выявленный в эксперименте, имеет место in vivo, получить не удалось.

Гипотеза, связывающая развитие флуктуаций с пульсовой стимуляцией дофаминовых рецепторов, обусловленной коротким Т1/2 препаратов леводопы, послужила основой для разработки препаратов леводопы с медленным (контролируемым) высвобождением (например, мадопар-ГСС), при применении которых флуктуации леводопы в плазме сглаживаются. Если обычные (стандартные) препараты леводопы растворяются в желудочно-кишечном тракте в течение 30 мин., то препарат с замедленным высвобождением - в течение 3 часов. В результате чего удлиняется период, в течение которого в крови поддерживается терапевтическая концентрация леводопы, а в мозге - эффективная концентрация дофамина. Достоинством препаратов с замедленным высвобождением леводопы является и то, что их можно принимать реже - 2-3 раза в день. В то же время для них характерна более низкая биодоступность леводопы, в результате чего суточную дозу леводопы приходится увеличивать на 30%.

Наиболее часто из препаратов леводопы используют мадопар, выпускаемый в трех формах:

ь Мадопар стандартный - впервые был применен в 1974 году в дозах 62.5, 125 и 250 мг и вплоть до появления в 1988 году Мадопара ГСС являлся базовой терапией БП.

ь Мадопар ГСС (гидродинамически сбалансированная система)- впервые был применен в 1988 году с целью достижения более равномерного высвобождения леводопы и предотвращения симптомов, которые связаны с укорочением времени действия леводопы. Достичь этого эффекта удаётся за счёт особой структуры капсул, в которых активные вещества (леводопа, бенсеразид) заключены в матрикс, состоящий, главным образом, из гидроколлоида, жиров, увлажняющих веществ. Плотность капсулы меньше, чем плотность желудочного сока, что позволяет ей плавать в желудке. Взаимодействие желудочного сока с матриксом капсулы приводит к формированию гидратированного пограничного слоя (коллоидной массы), через который может проникать активное вещество. Эксперименты с радиоактивно меченной леводопой показали, что капсула остается в желудке в течение 5-12 часов. Этот факт имеет важное значение, т.к. леводопа всасывается только на уровне верхней трети тонкой кишки. Первоначально Мадопар ГСС предназначался для больных с клиническими флуктуациями симптомов паркинсонизма. С мая 1996 года показания были расширены, и новая форма стала применяться при любых стадиях заболевания, в том числе у больных с впервые диагностированным паркинсонизмом, которым леводопа назначалась впервые. Другим важным аспектом применения Мадопара ГСС является его эффективность при назначении перед сном для лечения ночных проявлений паркинсонизма. По данным некоторых исследователей, 98% больных паркинсонизмом испытывают как минимум одну или более ночных проблем, в том числе трудности при поворотах в постели и подъемах с постели. Мадопар ГСС выгодно отличается от других форм возможностью контроля над ночными проявлениями паркинсонизма. Он может быть успешно применен у впервые диагностированных больных, нуждающихся в леводопе, и у пациентов с выраженными флуктуациями симптомов.

ь Мадопар диспергируемый, быстрого действия, впервые был разработан в 1987 г. для удовлетворения потребности больных в жидкой форме леводопы. Показано, что приблизительно 25% больных БП имеют затруднения при глотании, и что жидкая форма является для них более удобной. Наряду с этим оказалось, что Мадопар диспергируемый обладает более быстрым эффектом по сравнению со стандартным и Мадопаром ГСС. В результате чего Мадопар диспергируемый стал применяться более широко в сочетании с Мадопаром ГСС, особенно в качестве первой утренней дозы, когда необходимо быстро улучшить состояние больного и снять проявления БП. Таблетки Мадопара диспергируемого в дозе 125 мг растворяют в воде до получения молокоподобной суспензии. Ее цвет обусловлен присутствием наполнителей, в то время как леводопа и бенсеразид растворяются полностью. Обычно для приготовления суспензии достаточно 30 мл воды; суспензию необходимо принять в течение 30 минут после ее приготовления. Мадопар диспергируемый имеет преимущества у больных паркинсонизмом с затруднениями при глотании или подвергшихся специальным процедурам, например имеющим назогастральный зонд. Наряду с этим он может успешно применяться в сочетании с Мадопаром стандартным или Мадопаром ГСС в качестве первой утренней дозы для быстрого облегчения симптомов БП. Кроме того, целесообразно использовать Мадопар диспергируемый для повышения уровня леводопы после обеда, когда многие больные испытывают акинезию, обусловленную ухудшением всасывания леводопы в связи с конкурентной абсорбцией белков в желудке.

К лечению каждого больного необходимо подходить индивидуально. Это означает, что врач делает выбор в пользу той лекарственной формы Мадопара, которая позволяет достичь оптимального клинического эффекта. Нередко для того, чтобы добиться адекватного контроля над симптомами паркинсонизма, приходится назначать одному больному несколько различных форм Мадопара, включая стандартную, диспергируемую и Мадопар ГСС.

Противопоказания

 Мадопар нельзя назначать вместе с неселективными ингибиторами МАО. Однако селективные ингибиторы МАО-В, такие, как селегилин, и селективные ингибиторы МАО-А, такие, как моклобемид, не противопоказаны (комбинацию ИМАО-А и ИМАО-В одновременно с Мадопаром назначать нельзя).

 Тяжелые эндокринные расстройства.

 Тяжелые почечные и печеночные заболевания.

 Тяжелые сердечно-сосудистые заболевания.

 Психические расстройства с психотическим компонентом. Закрытоугольная глаукома.

 Возраст моложе 25 лет (должно быть закончено развитие костного скелета).

 Беременность.

Меры предосторожности

 Больным с открытоугольной глаукомой рекомендуется регулярно измерять внутриглазное давление, поскольку теоретически леводопа может повысить его.

 Больным диабетом необходимо часто контролировать уровень сахара в крови и в соответствии с ним изменять дозу противодиабетических препаратов.

 По возможности, прием Мадопара следует прекращать за 12-48 часов перед хирургическими вмешательствами, требующими общего обезболивания (за исключением неотложных случаев), поскольку у больного, получающего Мадопар, во время галотанового наркоза могут возникнуть колебания артериального давления и аритмии. После операции лечение возобновляют, постепенно повышая дозу до прежнего уровня.

 Мадопар нельзя отменять резко. Резкая отмена препарата может привести к "злокачественному нейролептическому синдрому" (повышение температуры, ригидность мышц, возможные психические изменения и повышение креатинфосфокиназы в сыворотке).

 В период стабилизации дозы целесообразно проверить функцию печени и формулу крови.

Побочное действие

 Анорексия, тошнота, рвота и диарея. Эти побочные явления, возможные на начальной стадии лечения, можно в значительной степени устранить, если принимать Мадопар во время еды или с достаточным количеством пищи или жидкости, а также если увеличивать дозу медленно.

 Могут наблюдаться аритмии или ортостатическая артериальная гипотензия. Обычно ортостатические нарушения ослабевают после уменьшения дозы Мадопара.

 Имеются сообщения о нескольких редких случаях гемолитической анемии, а также легкой транзиторной лейкопении и тромбоцитопении. Следовательно, при любой длительной терапии леводопой необходимо периодически определять формулу крови и контролировать функцию печени и почек.

 На более поздних стадиях лечения иногда возникают самопроизвольные движения (типа хореи или атетоза). Их обычно можно устранить или ослабить до приемлемого уровня, уменьшив дозу. В дальнейшем для усиления терапевтического эффекта можно попробовать увеличить дозу, поскольку повторно эти побочные реакции возникают не всегда.

 Иногда может развиться повышение (обычно умеренное и не выходящее за верхнюю границу нормы) активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы.

 Психические нарушения: ажитация, тревога, бессонница, галлюцинации, бред и временная дезориентация. При лечении Мадопаром может возникнуть депрессия, хотя она бывает и проявлением основного заболевания.

 Иногда может измениться цвет мочи, обычно до красного, темнеющего при стоянии. Этот факт объясняется присутствием в моче метаболитов и не должен вызывать беспокойства у врача.

 В редких случаях - кожные реакции в виде зуда и сыпи.

. Агонисты дофаминовых рецепторов (АДР). Средства, стимулирующие дофаминовые рецепторы

Агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) способны непосредственно стимулировать дофаминовые рецепторы на стриарных нейронах в обход дегенерирующих нигростриарных клеток. Первоначально АДР применялись как дополнение к леводопе на поздней стадии заболевания. Но в настоящее время современные АДР все чаще используются в качестве монотерапии на ранней стадии БП, и их эффект приближается к эффекту леводопы, что позволяет отсрочить ее назначение на несколько лет. На поздней стадии БП добавление АДР к леводопе позволяет снизить ее дозу почти на 30% либо избежать ее чрезмерного увеличения.

С одной стороны, по сравнению с леводопой, АДР в среднем оказывают более слабый противопаркинсонический эффект, а в эффективной дозе чаще вызывают побочные действия, но, с другой стороны, имеют несколько важных преимуществ перед ней. Во-первых, благодаря длительному Т1/2 (от 5-6 до 24 час.) они способны продолжительное время стимулировать дофаминовые рецепторы, имитируя физиологическое тоническое высвобождение дофамина, что позволяет отсрочить развитие флуктуаций или ослабить их, если они уже развились. Во-вторых, они сами по себе практически не вызывают дискинезии и могут уменьшить дискинезии, индуцированные леводопой (при ее частичной замене АДР). В-третьих, эти препараты не только не оказывают токсического действия на дофаминергические нейроны, но могут вызывать и нейропротекторный эффект. Чтобы избежать побочных эффектов при назначении АДР обычно прибегают к медленному титрованию дозы и назначению домперидона в период ее наращивания.

В настоящее время в нашей стране применяют три препарата АДР - бромокриптин (парлодел), прамипексол (мирапекс) и пирибедил (проноран). Эффективность всех трех препаратов доказана в контролируемых исследованиях. Их результаты позволяют предположить, что в эквивалентных дозах эффективность препаратов примерно равна (по противопаркинсоническому действию 1-1,5 мг прамипексола примерно эквивалентны 10-15 мг бромокриптина, 50-70 мг пирибедила и 100 мг леводопы), однако эти данные должны быть уточнены в прямых сравнительных исследованиях. В то же время частота и профиль побочных действий у этих препаратов существенно отличаются. Бромокриптин, являясь производным спорыньи (эрголиновым препаратом), помимо дофаминергических побочных эффектов (тошноты, ортостатической гипотензии, спутанности сознания, галлюцинаций), может вызывать легочный и забрюшинный фиброз, ангиоспазм периферических сосудов, язву желудка и другие проявления эрготизма. Из-за побочных эффектов его дозу нередко не удается довести до эффективной - 20-40 мг/сут. Поэтому сравнительные исследования эффективности бромокриптина и современных АДР (в частности, прамипексола) в диапазоне переносимых доз неизменно показывали, что степень уменьшения симптомов паркинсонизма при монотерапии бромокриптином меньше, чем при использовании других АДР. Тем не менее способность предупреждать развитие флуктуаций у бромокриптина оказалась выраженной в той же мере, что и у других АДР.

Бромокриптин является агонистом дофаминовых рецепторов, главным образом типа D2. Почти полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Часть его после всасывания выводится с желчью в просвет кишечника, около 7% - с мочой, преимущественно в виде метаболитов. Терапевтический эффект препарата развивается через 30-60 мин после приема, достигает максимума в течение 2-4 ч. Общая продолжительность действия бромокриптина составляет от 3-5 ч (при приеме в дозах менее 0,05 г) до 6-10 ч (при приеме в дозах более 0,05 г).

Бромокриптин назначают внутрь в относительно высоких суточных дозах - 0,02-0,1 г. Он может быть использован совместно с леводопой. Побочные эффекты (тошнота, рвота и дискинезии) наблюдаются несколько реже, а психические нарушения более часто, чем при лечении леводопой. Возможны также запоры, нарушения тонуса сосудов конечностей, постуральная гипотензия, набухание слизистой оболочки носа. Бромокриптин противопоказан при гипотензии, после недавно перенесенного инфаркта миокарда, при выраженных нарушениях ритма сердца, повышенном тонусе периферических сосудов, заболеваниях желудочно-кишечного тракта, психических болезнях.

Прамипексол и пирибедил в диапазоне эффективных доз лучше переносятся больными, чем бромокриптин. Являясь неэрголиновыми препаратами, они лишены побочных эффектов, связанных с эрготизмом, относительно реже вызывают периферические дофаминергические побочные эффекты (такие как тошнота или ортостатическая гипотензия). Благодаря стимуляции дофаминовых рецепторов в лимбической системе оба препарата могут быть полезны в лечении депрессии, которая часто наблюдается при БП. Прямых сравнительных исследований эффективности пирибедила и прамипексола до настоящего времени не проводилось.

Несколько завершившихся недавно контролируемых исследований, продолжавшихся от 2 до 5 лет и предусматривавших первоначальный прием больными либо АДР (прамипексола, ропинерола, каберголина), либо леводопы, а в дальнейшем добавление необходимой дозы леводопы, продемонстрировали существенное снижение частоты дискинезий и флуктуаций в группе больных, первоначально лечившихся АДР. Но при этом в этой группе отмечались более высокий уровень двигательных нарушений и более высокая частота побочных эффектов (как тошнота, галлюцинации, сонливость, отеки голеней), которые тем не менее не помешали успешному завершению исследования. Хотя в ряде случаев показано благоприятное влияние АДР на некоторые когнитивные функции у больных с ранней стадией БП, наличие выраженных когнитивных нарушений, предрасполагающих к развитию психотических нарушений, служит относительным противопоказанием к назначению АДР. Экспериментальные данные позволяют предположить, что АДР могут оказывать нейропротекторное действие, сдерживая прогрессирование БП. В эксперименте АДР улучшают выживаемость культур нейронов и защищают их от действия токсинов. Этот эффект может быть связан с различными факторами. Показано, что АДР обладают антиоксидантным действием и способны тормозить процессы апоптоза (однако этот эффект проявляется лишь при употреблении их в больших дозах), индуцируют продукцию трофических факторов, а за счет активации пресинаптических ауторецепторов способны уменьшать кругооброт дофамина и нормализовать функциональное состояние нигростриарных нейронов. Кроме того, стимулируя D2-рецепторы, АДР через стриато-паллидосубталамические связи тормозят глутаматергические нейроны субталамического ядра, гиперактивность которых не только играет роль в симптомообразовании при БП, но и через эксайтотоксическое действие может ускорять дегенеративный процесс как в черной субстанции, так и в других структурах мозга. Кроме того, в отличие от леводопы АДР не подвергаются окислительному метаболизму с образованием свободных радикалов. Однако нет ответа на вопрос, проявляются ли эти эффекты АДР в условиях целостного организма и имеют ли они клиническую значимость. К настоящему времени опубликованы результаты нескольких исследований с применением методов функциональной нейровизуализации, которые можно расценивать как косвенные доказательства нейропротекторного эффекта АДР. Однако способность АДР сдерживать прогрессирование заболевания еще предстоит доказать в тщательно спланированных клинических исследованиях.

Итак, АДР действуют «в обход» дегенерирующих нигростриарных нейронов, минуя их пресинаптическую часть, непосредственно на дофаминовые (ДА) рецепторы в подкорковых ганглиях. В настоящее время различают 2 основных класса ДА-рецепторов: D1 (подгруппы D1 и D5) и D2 (подгруппы D2, D3, D4). D2-рецепторы широко распространены в нигростриарных, мезолимбических и мезокортикальных путях. Именно со стимуляцией D2-рецепторов связан симптоматический эффект АДР в отношении ригидности, гипокинезии и тремора.

Препараты из группы АДР обладают рядом следующих побочных эффектов: тошнота, рвота, сердечные аритмии, постуральная гипотензия, галлюцинации, нарушение сна, периферические отеки, феномен Рейно, легочный и ретроперитонеальный фиброз. Эти эффекты выражены в бoльшей степени у АДР, являющихся производными спорыньи. Для минимизации указанных нежелательных явлений в процессе лечения необходимо проводить весьма медленное наращивание (титрацию) общей суточной дозы препарата.

**Ингибиторы МАО-В**

Фермент МАО типа В преимущественно локализуется в головном мозге и расщепляет церебральные моноамины, в том числе и дофамин. Основанием для применения ингибиторов МАО типа В при болезни Паркинсона послужила теоретическая предпосылка, согласно которой при торможении МАО типа В должно уменьшаться окислительное расщепление ДА и увеличиваться его содержание в нейронах. Другое предположение было основано на том, что ингибиторы МАО типа В, тормозя процессы «окислительного стресса», способствующего дегенерации нигростриарных нейронов, могут оказывать нейропротекторное действие.

Из этой группы препаратов чаще всего применяется селегилин (депренил, элдеприл, юмекс).

Селегилин (L(-(-N)-фенилизопропил)-N-метил-N-пропинил-амина гидрохлорид) - противопаркинсоническое средство, избирательный ингибитор МАО-В, который ингибирует распад допамина в головном мозге. Он также ингибирует обратный захват допамина пресинаптическими допаминовыми рецепторами. Эти действия потенцируют эффекты допаминергических структур мозга и пролонгируют эффект экзогенного или эндогенного допамина. Селегилин хорошо всасывается, его концентрация в плазме достигает пика через 30-60 мин. Препарат медленно элиминируется, полностью выделяясь из организма лишь к концу третьих суток.

Фармакотерапевтический эффект ингибиторов МАО типа В связывают с:

) увеличением уровня дофамина в стриатуме;

) увеличением содержания в стриатуме фенилэтиламина, который стимулирует высвобождение и тормозит обратный захват ДА, а также может напрямую стимулировать ДА-рецепторы;

) действием метаболитов селегилина - метамфетамина и амфетамина, которые усиливают высвобождение и тормозят обратный захват ДА;

) способностью селегилина прямо или косвенно изменять активность ДА-нейронов, что приводит к повышению высвобождения ДА.et al. (1975) показали, что добавление к L-ДОФА селегилина в дозе 10 мг/день уменьшает симптомы паркинсонизма, в том числе акинезию и брадифрению, одновременно ослабляя побочные эффекты леводопы. У части больных оказалось возможным снизить дозу леводопы. В указанной дозе антидепрессивный эффект практически не сказывается.

Другими авторами было установлено, что при добавлении селегилина к «чистой» L-ДОФА частота желудочно-кишечных побочных эффектов возрастает в 1,5 раза, но при его сочетании с препаратами леводопа/карбидопа и леводопа/бензеразид частота этих эффектов не увеличивается. В наблюдениях на сегодняшний день добавление селегилина (юмекса) в дозе 10-15 мг в день к комбинированной терапии (леводопа с ингибитором ДДК, холинолитики, амантадин) не привело к значительному увеличению противопаркинсонического эффекта у больных со II-III степенью тяжести (3-5 степень по Хен и Яру), однако у части больных сглаживались моторные флуктуации, уменьшалась тяжесть периода «выключения», менее выраженными становились застывания.

Возможность нейропротекторного эффекта ингибиторов МАО типа В обусловливает целесообразность их применения на ранней стадии для предупреждения и торможения дегенерации нигростриарных нейронов, а также с целью отсрочить начало терапии леводопой.

В одном из исследований эффект селегилина на ранней стадии болезни сравнивали двойным слепым методом с плацебо. Оказалось, что при приеме плацебо потребность в назначении препаратов леводопы наступала в среднем на 312-й день, в то время как у получавших селегилин в дозе 10 мг/день - лишь на 548-й день.

В другом мультицентровом исследовании, получившем название «Deprenyl and Tocopherol Antioxydative Therapy of Parkinsonism (DATATOP) Study», установлено, что темп прогрессирования паркинсонизма в группе получавших селегилин снизился на 57% (Parkinson's Study Group, 1989). Остается неясным, является ли это результатом сохранения более высокого уровня ДА, антиоксидантного действия или сочетания обоих эффектов. В то же время многие исследователи считают, что препарат эффективен лишь в сочетании с препаратами леводопы.

По наблюдениям, при лечении селегилином на ранней стадии как в виде монотерапии, так и при добавлении его к другим ППС в суточной дозе 10 мг улучшение наступает в 87% случаев, причем умеренное улучшение (1-2 балла) отмечено в 66% случаев, а заметное улучшение (3 балла) - в 21% случаев. Селегилин в большей степени влиял на такие симптомы паркинсонизма, как ригидность и акинезия, в меньшей степени на тремор и хорошо переносился больными.

Таким образом, многочисленные исследования подтверждают достоверный, хотя и умеренный эффект ингибиторов МАО типа В в качестве адъювантной терапии, а также монотерапии у больных на начальной стадии. Уместно подчеркнуть, что работы по сравнению эффективности селегилина, холинолитиков или амантадина на ранней стадии не проводились.

**Ингибиторы КОМТ**

Ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) способны усиливать и удлинять действие леводопы, блокируя фермент, метаболизирующий ее в периферических тканях или ЦНС (превращение леводопы в 3-о-метилдопу (3-ОМД), с которым связаны потенциальные побочные эффекты леводопы). В настоящее время выпускаются 2 препарата - ингибитора КОМТ: толкапон (тасмар), обладающий как центральным, так и периферическим действием, и энтакапон (комтан), действующий только на периферии. Оба препарата примерно в одинаковой степени уменьшают выраженность моторных флуктуаций (за счет увеличения длительности действия леводопы и уменьшения ее суточной дозы). Однако применение толкапона ограничено из-за опасности тяжелого токсического гепатита.

Толкапон в основном работает на периферии, попадая в минимальных количествах в ЦНС. Было показано, что у человека толкапон ингибирует КОМТ в тканях различных органов: печень, кишечник, почки, легкие, а также в эритроцитах. В здоровых эритроцитах такая ингибиция является быстрой и обратимой (менее двух часов), степень ингибирования зависит от концентрации препарата в ткани (ингибирование более 80% достигается при применении дозы 200 мг). При назначении толкапона совместно с леводопой, биодоступность последней возрастает в 2 раза. Вследствие снижения клиренса леводопы, происходит увеличение периода её полувыведения с 2 до 3,5 часов, при этом изменений максимальной концентрации леводопы и времени её достижения практически не наблюдается.

Начиная проявляться при первом принятии толкапона, эффект сохраняется на всём протяжении периода принятия препарата. Было установлено, что при приёме толкапона концентрация леводопы в плазме становится более постоянной, а концентрация её метаболита 3-ОМД значительно снижается. Считается, что снижение концентрации 3-ОМД способно оказывать дополнительный антипаркинсонический эффект. Таким образом, действуя на периферии. Толкапон снижает метаболизм леводопы, увеличивая тем самым поставку последнего в ЦНС. Действуя в ЦНС и блокируя там метаболизм леводопы и дофамина, продлевает центральную дофаминергическую активность.

Еще одно малоизученное свойство толкапона - способность снижать интенсивность синтеза гомоцистеина. Повышение концентрации гомоцистеина наблюдается у пациентов, принимающих препараты леводопы. Благодаря данному свойству, толкапон может гипотетически уменьшать гомоцистеин-опосредованную прогрессирующую нейрональную дегенерацию и снижать риск развития деменции, сосудистых заболеваний, полиневропатий у пациентов, принимающих леводопу.

Вещества, угнетающие глутаматергические влияния

Мидантан (Midantanum), амантадин. (Фармакологические группы: противовирусные (за исключением ВИЧ) средства, дофаминомиметики, противопаркинсонические средства). Препарат был первоначально предложен в качестве противовирусного средства, эффективного в отношении вирусов гриппа типа А2. В дальнейшем была обнаружена его эффективность при паркинсонизме. Механизм лечебного действия мидантана при паркинсонизме объясняют тем, что он стимулирует выделение дофамина из нейрональных депо и повышает чувствительность дофаминергических рецепторов к медиатору (дофамину); таким образом, даже при уменьшении образования дофамина в базальных ганглиях создаются условия для нормализации происходящих в них нейрофизиологических процессов. Имеются также данные, свидетельствующие о том, что мидантан тормозит генерацию импульсов в моторных нейронах ЦНС [Блокирует глутаматные NMDA-рецепторы (в т.ч. в черной субстанции), тем самым снижая чрезмерное стимулирующее влияние кортикальных глутаматных нейронов на неостриатум, развивающееся на фоне недостаточного выделения дофамина. Уменьшая поступление ионизированного Ca2+ в нейроны, снижает возможность их деструкции. В большей степени влияет на скованность (ригидность и брадикинезию).

Применяют мидантан при болезни Паркинсона и парксинсонизме разной этиологии. Препарат эффективен главным образом при ригидных и акинетических формах, меньше влияет на гиперкинетический синдром (тремор). Сведения об эффективности мидантана в качестве корректора нейролептического синдрома противоречивы. По данным одних авторов, препарат может применяться для этой цели, по данным других, применение его нецелесообразно, так как в средних дозах он неэффективен, а в больших может вызвать обострение психопатологической симптоматики. Мидантан является быстродействующим препаратом, эффект обычно наступает в первые дни лечения. Препарат можно назначать самостоятельно и в сочетании с другими противопаркинсоническими средствами: холинолитиками и L-дофа. Назначают мидантан внутрь после еды. Принимают, начиная с 0,05 - 0,1 г, сначала 2 раза, затем 3 - 4 раза в сутки. Суточные дозы 0,2 - 0,4 г. Длительность курса лечения 2 - 4 мес. Препарат обычно хорошо переносится. В отдельных случаях могут быть головная боль, бессонница, головокружение, общая слабость, диспепсические явления. При необходимости уменьшают дозу. Мидантан противопоказан при острых и хронических заболеваниях печени и почек, а также при беременности. В связи с возможным возбуждением ЦНС, препарат следует назначать с осторожностью больным с психическими заболеваниями, при тиреотоксикозе, эпилепсии.

Вещества, угнетающие холинергические влияния

Эффективность холинолитиков при лечении паркинсонизма была установлена еще в XIX веке, когда Ж.М.Шарко впервые применил производное белены - скополамин. В 50-х годах XX века был синтезирован гидрохлорид корамифена (парпанит). Однако оба эти препарата вызывали выраженные побочные эффекты. В последующие годы был синтезирован целый ряд холинолитиков, нашедших широкое применение при лечении БП.

Определенным холинолитическим действием обладают также производные фенотиазина (дипаркол, парсидол, депаркин, парказин, динезин), однако опыт применения этих средств показал, что они менее эффективны, чем «чистые» холинолитики, и в последние годы их применяют редко.

Механизм действия холинолитиков связывают с уменьшением функциональной активности холинергических систем, благодаря чему восстанавливается нарушенное в связи с дефицитом ДА равновесие дофаминергической и холинергической активности в базальных ганглиях. Не исключено, однако, что механизм действия холинолитиков более сложен. Так, установлено, что тригексифенидил и бензотропин блокируют обратный захват ДА из синаптической щели. Фармакокинетический профиль холинолитиков изучен только у тригексифенидила. Период его полужизни составляет примерно 1,7 ч. Клинический эффект тригексифенидила прослеживается между первым и четвертым часами после однократного приема. Подавляющее большинство больных принимает препараты-холинолитики 3 раза или, реже, 4 раза в день.

Традиционно холинолитики служат препаратами выбора для монотерапии на начальной стадии паркинсонизма. В исследованиях было показано, что назначение холинолитиков позволяет отсрочить назначение препаратов леводопы.

Исследования фармакотерапевтической эффективности холинолитиков показали, что улучшение наступает у 60-77% больных, причем двигательный дефицит уменьшается на 10-25%. При этом в одних исследованиях отмечали преимущественное влияние на тремор и ригидность, в то время как акинезия оставалась резистентной к холинолитикам, в других - избирательное действие препаратов на отдельные симптомы не подтверждалось. Наличие в ряду холинолитиков большого числа препаратов делает актуальным вопрос выбора препарата для оптимальной индивидуальной терапии.

Сначала подбирается индивидуальная доза и кратность приема препарата. Наиболее распространенный и эффективный - Тригексифенидил (Циклодол, Cyclodolum, Artane, Паркопан). Дозу препарата следует устанавливать индивидуально, начиная с наиболее низкой и повышая ее до максимально эффективной. Для взрослых начальная доза составляет 1 мг тригексифенидила гидрохлорида в сутки. Дозу можно повышать на 1 мг каждый день. Поддерживающая доза составляет 6-16 мг/сут, разделенная на 3-4 приема, максимальная суточная - 16 мг. Поддерживающая доза зависит от индивидуальной реакции больного на прием препарата. Избегать быстрых изменений дозировки, резкого перерыва или прекращения терапии.

По своему механизму действия Паркопан является антагонистом М-холинорецепторов центрального и периферического действия. Центральное действие преобладает над периферическим и способствует уменьшению выраженности или устранению двигательных расстройств, обусловленных экстрапирамидными нарушениями.

Паркопан (Циклодол) способствует уменьшению тремора конечностей в покое; в меньшей мере влияет на ригидность и брадикинезию. За счет холинолитического действия препарата уменьшается слюнотечение, в меньшей степени - потоотделение и сальность кожи. Данное лекарственное средство также оказывает спазмолитическое действие, которое обусловлено антихолинергической активностью и прямым миотропным воздействием. Паркопан как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной терапии показан при болезни Паркинсона и синдроме вторичного паркинсонизма. Препарат применяют и при экстрапирамидных симптомах, которые развиваются вследствие приема нейролептиков, а также при других экстрапирамидных двигательных нарушениях (генерализованные и сегментарные дистонии). Паркопан в ряде случаев снижает тонус и улучшает двигательную функцию при парезах пирамидного характера.

Препарат противопоказан при глаукоме (особенно при закрытоугольной), доброкачественной гиперплазии предстательной железы с наличием остаточной мочи, фибрилляции предсердий, острой задержке мочи, остром делирии, маниях и некоторых других состояниях.

Быстрый вывод из Паркопанового опьянения осуществляется посредством инъекций аминазина (50-100 мг внутримышечно) или сибазона (реланиума, седуксена) также внутримышечно - 24 мл 0,5 % раствора (10-20 мг). После инъекции вскоре наступает продолжительный сон. При пробуждении остается только астения.

Лечение паркопаном проводится в течение 3-4 месяцев. Затем каждые 3-4 месяца больному назначают другие доступные в данном регионе холинолитики (доза и кратность аналогичны). При таком эмпирическом подходе спустя 1,5-2 года выясняется индивидуальная чувствительность больного к разным холинолитикам. В дальнейшем для длительного лечения назначают индивидуально наиболее эффективный препарат. При необходимости назначают комбинированное лечение, выбранный холинолитик не отменяют.

Побочные эффекты холинолитиков обусловлены блокадой периферических и центральных холинорецепторов. К числу периферических эффектов относятся сухость во рту, запоры, задержка мочеиспускания. Однако некоторые из периферических эффектов имеют и терапевтическое значение - уменьшаются слюнотечение и сиалоррея, прекращается недержание мочи. Холинолитики расстраивают аккомодацию и нарушают зрение вблизи. Они противопоказаны при закрытоугольной глаукоме. Наиболее значимым центральным побочным эффектом является нарушение когнитивных функций, обусловленное снижением холинергической иннервации лобных долей. В связи с этим дискутируется вопрос о целесообразности назначения холинолитиков для многолетнего лечения и их назначении у пожилых больных.

При применении в составе комбинированной терапии холинолитики повышают эффект амантадина и леводопы, пролонгируют действие леводопы в случае истощения эффекта дозы, уменьшают выраженность моторных флуктуации в течение дня, а парентеральное введение ампулированных лекарственных форм (бипериден, бензотропин) может уменьшать тяжесть «выключений».

Кроме Паркопана также применяются препараты:

· Норакин (Norakin) - акинетон - близок по строению и действию к циклодолу, но часто более эффективен и менее токсичен. Показания и противопоказания - как у циклодола. Принимается внутрь в таблетках по 0,002-0,003 г 3-4 раза в день. Относится к списку А.

· Амизил (Amizylum) обладает М-холинолитическим, успокаивающим, спазмолитическим и антигистаминным эффектом, потенцирует болеутоляющее действие анальгетиков. Назначается внутрь по 0,001-0,002 г (1-2 таблетки) 3-5 раз в день в течение 4-6 недель. Побочные явления и противопоказания - как у циклодола. Относится к списку А.

· Метамизил (Metamizylum) близок по действию к амизилу. Назначается при ригидной и ригидно-дрожательной формах паркинсонизма внутрь по 0,0005-0,003 г 2 - 3 раза в день. Включен в список А.

· Амедин (Amedinum) эффективен при ригиднодрожательной и дрожательной формах паркинсонизма, уменьшая тонус ригидных мышц и гиперкинезы. Побочные явления и противопоказания - как при лечении циклодолом; кроме того, следует уменьшить дозировку препарата при выраженном атеросклерозе. Применяется внутрь в таблетках при нарастании дозы от 0,0015 г (1 таблетка) 1-2 раза в день до 0,003 г 2-3 раза в сутки. Включен в список А.

· Глипин (Glypinum) применяется в тех же случаях, имеет такие же противопоказания, как и амедин. Обладает также противосудорожным, спазмолитическим и транквилизирующим действием. Назначается внутрь по 0,00025-0,0005 г 2-3 раза в день, подкожно и внутримышечно вводится по 1- 2 мл 0,05% раствора или по 0,5-1 мл 0,1% раствора 1-2 раза в сутки. Включен в список А.

· Тропацин (Tropacinum) является М-холинолитиком, уменьшая ригидность мышц и гиперкинезы, обладает свойствами ганглиоблокатора и спазмолитика. Принимается внутрь в таблетках по 0,01-0,02 г (1-2 таблетки) 1-2 раза в день или по 10-15 капель 1% раствора 2 - 3 раза в день. Побочные явления и противопоказания - как у циклодола. Относится к списку А.

· Динезин (Dinezinum) - депаркин - обладает холинолитическим, нейролептическим, антигистаминным и ганглиоблокирующим действием. Назначается внутрь по 0,05 - 0,2 г (1-4 покрытых оболочкой таблеток), начиная с 1 и до 4 -5 раз в день. Побочные явления: головокружение, сонливость, кожная сыпь. Противопоказания: заболевания печени и почек, острое нарушение мозгового кровообращения. Относится к группе Б.

· Мидокалм (Midocalm) является центральным миорелаксантом, оказывая Н-холинолитическое действие и уменьшая как пирамидную спастичность, так и экстрапирамидную ригидность мышц. Обладает противосудорожной активностью. Принимается внутрь по 0,05 - 0,15 г (1 - 3 драже) 3 раза в день с постепенным повышением дозы и общей продолжительностью курса лечения в 3 - 4 недели. Может вводиться и внутримышечно по 1 мл 10% раствора 2 раза в сутки. Относится к списку Б.

**Современные методы лечения - генная терапия**

Группа американских учёных из семи учреждений под руководством Эндрю Фейгина, представляющего Фейнштейновский институт медицинских исследований, недавно заявила об успешных испытаниях новой методики генной терапии для лечения болезни Паркинсона. В течение полугода после операции половина пациентов продемонстрировала «клинически значимое улучшение».

В ходе двойного слепого исследования учёные тестировали эффективность генной терапии NLX-P101 на 45 пациентах, которые находились на различных стадиях болезни Паркинсона - от умеренной до прогрессирующей. Больные в возрасте от 30 до 70 лет были выбраны в связи с тем, что их симптомы не реагируют на другие виды лечения.

Участники эксперимента подвергались либо генной терапии, либо фиктивной операции. Обе процедуры проводились под местной анестезией. Большинство пациентов были выписаны в течение двух суток после хирургического вмешательства.

Основная часть исследований и методов лечения болезни Паркинсона до сих пор была посвящена повышению в мозге уровня дофамина. В данном же случае специалисты занимались альтернативной системой нейромедиаторов с участием гамма-аминомасляной кислоты (GABA).

У 50% пациентов, прошедших лечение, вскоре было зарегистрировано значительное и устойчивое улучшение моторики (ослабление тремора, ригидности и трудностей с началом движения). Напротив, у тех, кому была сделана фиктивная операция, этот показатель составил лишь 14%. В среднем улучшение симптомов в первой группе произошло на 23,1%, а во второй - на 12,7%. Исследователи отмечают, что улучшения среди участников контрольной группы суть не более чем регрессия к средним величинам.

В данном случае пациентам вводился ген глутаматдекарбоксилазы (GAD), поскольку последняя способствует производству GABA - основного тормозного нейромедиатора в мозге, который помогает «угомонить» чрезмерную нейронную активность, ассоциируемую с болезнью Паркинсона.

Каждый пациент в экспериментальной группе получал вливание генетического материала непосредственно в субталамическое ядро - главную область мозга, отвечающую за двигательную функцию. Со временем нормальный баланс GABA восстанавливался. (Следует отметить, что фиктивная операция, одна из самых сложных в своём роде, была специально разработана для данного исследования Майклом Каплиттом из Медицинского колледжа Уэйлла Корнелла и Мэтью Дьюрингом из Университета штата Огайо (во время исследования он работал в Йельском университете). Главная трудность заключалась в том, что больные должны были бодрствовать, чтобы позволить хирургам найти целевую область мозга. В черепе подопытных проделывалось небольшое отверстие, после чего включалась запись данных о деятельности субталамического ядра, пока пациентов просили подвигать различными частями тела (словом, люди были убеждены в том, что всё происходит на самом деле). Затем их подключали к инфузионной системе, аналогичной той, что использовалась в экспериментальной группе, но вводили им обыкновенный физраствор).

Генная терапия NLX-P101 была разработана Майклом Каплиттом и Мэтью Дьюрингом во время работы в компании Neurologix. Этих учёных можно назвать подлинными пионерами данной области исследований. Они первыми показали, что аденоассоциированный вирус (AAV) может быть эффективным агентом генной терапии мозга, о чём сообщили в журнале Nature Genetics в 1994 году. В 2002 году в журнале Science они вместе с коллегами опубликовали дополнительные данные о благотворном воздействии генной терапии AAV-GAD на больных паркинсонизмом.

Нынешнее исследование стало второй фазой тестирования генной терапии NLX-P101. В ходе первой пациентам обрабатывали только одну сторону мозга. О результатах было сообщено в 2007 году в журнале Lancet. Тогда это было первое в истории клиническое испытание генной терапии не только в случае болезни Паркинсона, но и в отношении любого другого неврологического расстройства у взрослых.

**Заключение**

Несмотря на то, что болезнь Паркинсона продолжает оставаться неизлечимой, современная медицина и фармакология смогли подобрать поддерживающую терапию, позволяющую значительно увеличить продолжительность и улучшить качество жизни людей, страдающих данным заболеванием. Кроме того, непрерывно идет поиск новых путей лечения с использованием современных научных открытий и достижений, таких, как генная терапия, которые в будущем, возможно, станут основополагающими в терапии паркинсонизма.

**Список литературы**

.Д.А. Харкевич «Фармакология с общей рецептурой»

.http://www.medlinks.ru/article.php?sid=12765

.http://www.medactiv.ru/yneuro/neuro-150091.shtml

.http://humbio.ru

.http://medi.ru/doc/2210100.htm

.А.А. Пилипович, В.Л. Голубев «Применение толкапона в лечении болезни Паркинсона», Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

.http://www.nedug.ru/library

.http://www.rlsnet.ru/fg\_index\_id\_331.htm