

## БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА И ЕГО ЛЕЧЕНИЕ ПРЕПАРАТАМИ ЛЕВОДОПЫ

*Козимий Муслима Шухрат кизи - студентка*

*Ташкентский государственный стоматологический институт (ТГСИ)*

*Министерства здравоохранения Республики Узбекистан г. Ташкент*

*Научный руководитель: Юсупова Зебинисо Хусниддинова*

*Преподаватель кафедры фармакологии*

*Ташкентский государственный стоматологический институт (ТГСИ)*

*Министерства здравоохранения Республики Узбекистан г. Ташкент*

## PARKINSON'S DISEASE AND ITS TREATMENT WITH LEVODOPA DRUGS

*Kozimiy Muslima Shuxrat qizi*

*Scientific adviser: Yusupova Zebiniso Xusniddinova*

**Abstract:** This article examines the effect of levodopa drugs in the treatment of Parkinson's disease. It also provides an overview of scientific research conducted in this area and analyzes the results obtained, which demonstrate how levodopa drugs can positively or negatively affect the body during treatment.

In conclusion, the article highlights the importance of using levodopa drugs in Parkinson's disease

**Keywords:** Parkinson's disease, dopamine, glutamate, Levodopa, fluctuation, dyskinesia, benserazide, black substance, COMT inhibitor

**Аннотация:** В данной статье исследуется действие препаратов леводопы при лечении болезни Паркинсона. Также представляется обзор научных исследований, проведенных в данной области, и анализируются полученные результаты, которые демонстрируют, как препараты леводопы могут положительно или отрицательно влиять на организм в ходе лечения.

В заключение, статья подчеркивает важность использования препаратов леводопы при болезни Паркинсона.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, дофамин, глутамат, Леводоба, флуктуация, дискинезия, бензеразид, черная субстанция, ингибитор КОМТ

**Методы и материалы исследования.** Данные для данной статьи были получены из различных источников, включая научные исследования, мета-анализы, обзоры литературы

**Результаты исследования.** В начале XIX века один врач, практикующий на северо-востоке Лондона, опубликовал небольшую работу «Эссе о дрожательном параличе». В эссе он описал заболевание, симптомами которого

были дрожь рук в покое и повышенный тонус мышц. Он также подробно изложил характер заболевания, скорость его течения: «Так малы и почти незаметны признаки этой болезни и так чрезвычайно медленно ее развитие, что редко бывает, чтобы пациент мог сформировать какое-то воспоминание о точном сроке ее начала» [1]. Автором этих слов был Джеймс Паркинсон.

Болезнь Паркинсона — это заболевание, при котором поражаются структуры мозга, входящие в состав нигростриарного дофаминового пути. При болезни Паркинсона в нейронах черного вещества накапливается белок  $\alpha$ -синуклеин, что приводит к нарушению функционирования клеток и их гибели. Под микроскопом скопления белка видны в виде гранул — так называемых телец Леви. Диагностируют, болезнь Паркинсона у 5% населения в возрасте до 60 лет и у 5% — старше 60 лет. Возможная причина развития заболевания — образование при окислительном метаболизме дофамина в черной субстанции мозга свободных кислородных радикалов, которые разрушают дофаминергические нейроны. Некоторые данные свидетельствуют о генетической предрасположенности к болезни Паркинсона [2]

Чтобы понять, что происходит при болезни, для начала надо разобраться с нормой. У здорового человека сигналы из черного вещества по отросткам дофаминовых нейронов поступают в полосатое тело. Туда же, но по глутаматным путям, идут импульсы с моторных центров коры головного мозга. По дофаминовым путям приходят сигналы, влияющие на тонус мышцы и делающие движения плавными. Глутаматные сигналы — это резкие сокращения скелетной мускулатуры. При болезни Паркинсона происходит постепенное отмирание дофаминовых нейронов, постепенно снижается интенсивность импульсов. Это долго происходит незаметно, оставшиеся клетки используют резервы мощности. Рано или поздно мощность сигнала падает критически. Как правило, это происходит при гибели 3/4 нейронов черной субстанции. Появляются признаки болезни — нарастающее повышение мышечного тонуса и дрожание рук. На ранних этапах заболевания у пациента сохраняется способность к целенаправленным действиям, но чем дальше оно прогрессирует, тем сложнее человеку совершать простые бытовые действия, например, держать ложку. Болезнь Паркинсона проявляется не только специфическими двигательными расстройствами. Кроме черного вещества в патологический процесс вовлекаются другие отделы мозга; это приводит к возникновению так называемых немоторных (non-motor) симптомов болезни Паркинсона. Нарушения сна, сниженное настроение, тревога, набор или снижение веса, проблемы со зрением, замедление мышления и даже деменция — список симптомов внушительный, и часто пациенту мешают жить даже не двигательные нарушения, а именно немоторные проявления болезни.

Одним из главных лекарств от болезни Паркинсона является леводопа — L-изомер диоксифенилаланина (L-DOPA), который проникает в мозг лучше, чем сам дофамин. Однако в мозг проникает относительно небольшая часть леводопы, а оставшееся количество начинает превращаться ферментами периферических тканей в дофамин путем декарбоксилирования. Избыток дофамина может привести к падению давления, обморокам и другим неприятным побочным эффектам. Чтобы избежать этого, в дополнение к леводопе назначают ингибиторы периферической L-DOPA-декарбоксилазы. Существуют противопаркинсонические препараты, где леводопа уже совмещена с ингибитором фермента, и они повышают эффективность лечения.

Проблемные вопросы терапии. Тем не менее, несмотря на высокую эффективность препаратов леводопы, ведение пациентов с БП на развернутых и поздних стадиях заболевания осложняется в связи с возникновением флуктуаций и дискинезий [3]. Признаком флуктуаций является смена первоначального стабильного эффекта препаратов леводопы колебаниями выраженности симптомов заболевания в течение суток. Самая распространенная форма флуктуаций — феномен «истощения действия однократной дозы», проявляющийся сокращением периода действия леводопы и возобновлением двигательных и недвигательных симптомов паркинсонизма перед приемом очередной ее дозы. Первыми признаками «истощения» эффекта дозы препарата является усиление симптомов заболевания в ночные часы и по утрам — после перерыва в приеме лекарства или при пропуске приема очередной дозы днем. В дальнейшем ухудшение состояния пациентов происходит закономерно перед приемом каждой последующей дозы леводопы и нивелируется после начала действия препарата. С прогрессированием болезни феномен «изнашивания» может смениться синдромом «включения-выключения», который отличается внезапными и быстрыми чередованиями периодов удовлетворительной двигательной активности («включения») и обездвиженности («выключения»). Параллельно с развитием двигательных флуктуаций течение БП осложняют дискинезии (непроизвольные движения). Традиционно дискинезии разделяются на три основные категории в соответствии с периодом их возникновения после приема очередной дозы леводопы (дискинезии периода «включения», дистония периода «выключения», двухфазные дискинезии) [4]. По наиболее часто приводимым в литературе данным, двигательные флуктуации и дискинезии отмечаются в среднем у 40—50% больных через 4—6 лет терапии леводопой [5]. Однако при более тщательном выявлении всего спектра симптомов, выраженность которых меняется в зависимости от приема дофаминергических препаратов, признаки флуктуаций можно выявить почти у половины пациентов уже в первый год терапии [6]. Непосредственная роль леводопы в развитии

флуктуаций и дискинезий, а также прогрессирувании заболевания в целом остается предметом дискуссий. В связи с этим продолжают разрабатываться вопросы тактики терапии БП — уточняются наи эболее оптимальные сроки назначения, безопасные дозы и способы введения леводопы. Взаимосвязь терапии с последующим развитием двигательных флуктуаций и дискинезий, а также обсуждаемые в литературе вопросы возможного нейротоксического эффекта леводопы легли в основу одной из распространенных ошибочных тактик терапии БП («леводопофобии»), когда препараты леводопы на значаются несвоевременно или применяются в не обоснованно малых дозах. Результатом такого подхода является прогрессирующее ухудшение повседневной активности и качества жизни пациента. Чрезмерная отсрочка назначения леводопы нередко приводит к существенной дезадаптации пациентов вследствие недостаточной коррекции основных симптомов болезни.

Оптимизация терапии препаратами леводопы. Исходя из современной концепции возникновения флуктуаций и дискинезий, основная задача терапии и профилактики данных осложнений — обеспечение как можно более стабильного режима дофаминергической стимуляции путем применения препаратов длительного действия. Поскольку наиболее значимый недостаток стандартных препаратов леводопы заключается в коротком периоде полужизни в крови, перспективным направлением терапии БП является стабилизация показателей концентрации препаратов леводопы в плазме крови. Для решения данной проблемы были внедрены препараты леводопы пролонгированного действия. Одним из них является гидродинамически сбалансированная система леводопа — бензеразид. Благодаря медленному высвобождению активных компонентов в кишечнике концентрация леводопы в крови после приема пролонгированных препаратов остается относительно стабильной в течение более продолжительного времени, что позволяет продлить действие дозы, а следовательно, период двигательной активности пациентов (период «включения»). Пролонгированные препараты леводопы позволяют нивелировать ночную, утреннюю гипокинезию, а также умеренные дневные флуктуации [7, 8]. Определенным недостатком пролонгированных препаратов леводопы является возможность неравномерного всасывания препарата на фоне нарушений моторики желудочно-кишечного тракта, что иногда ограничивает использование данной лекарственной формы у пациентов с выраженной вегетативной недостаточностью на поздних стадиях за болевания. Другим способом увеличения длительности эффекта леводопы является блокирование второго пути метаболизма леводопы — метилирования (осуществляемого в кишечнике, печени, почках и плазме крови) путем применения ингибиторов катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ). На данном этапе в клинической практике

используют два препарата — ингибитора КОМТ — толкапон и энтакапон. При применении ингибиторов КОМТ в комбинации с препаратами леводопы удлиняется период полувыведения леводопы до 2,5 ч. При этом показатели максимальной концентрации леводопы и времени ее достижения существенно не изменяются. Препараты применяют только совместно с леводопой, поскольку самостоятельным противопаркинсоническим эффектом они не обладают [9]. Для обеспечения постоянного режима поступления леводопы в плазму крови и оптимизации всасывания препарата предлагается методика внутрикишечного введения леводопы. Новый метод терапии заключается в инфузии (при помощи портативной помпы) леводопы — карбидопы в виде геля (duodopa) непосредственно в двенадцатиперстную кишку. Результаты клинических исследований продемонстрировали эффективность данного метода при тяжелых формах флуктуаций в виде значительного увеличения периода «включения» без дискинезий и сокращения периода «выключения»

**Заключение.** Таким образом, в течение полувека препараты леводопы остаются наиболее эффективными средствами для лечения БП. Разработка действенных и одновременно удобных в практическом отношении форм препаратов леводопы, обеспечивающих продолжительный терапевтический эффект, является одним из важных направлений дальнейших клинико-фармакологических исследований.

#### Список литературы:

1. Hurwitz B. (2014). Urban observation and sentiment in James Parkinson's Essay on the Shaking Palsy (1817). *Lit Med. Spring*, 74–104;
2. Аляутдин Р.Н. Фармакология: Учебник. – 2-е изд., испр. – М: ГЭОТАР – МЕД, 2004. – 592с.: ил.
3. Голубев В.Л. Лечение болезни Паркинсона: решенные и нерешенные вопросы. В кн.: Избранные лекции по неврологии. Под ред. В.Л. Голубева. М., Эйдос Медиа; 2006. с. 395—421.
4. Fahn S. Parkinsonism. Complications of long-term levodopa therapy. In: L.P. Ronald, editor. *Merritt's Textbook of Neurology*. 9-th ed. New York, Williams&Wilkins; 1995. p. 726.
5. Rajput A.H., Fenton M.E., Biridi S. et al. Clinical-pathological study of levodopa complications. *Mov Disord* 2002;17(2):289—96.
6. Stacy M., Bowron A., Guttman M. et al. Identification of motor and nonmotor wearing-off in Parkinson's disease: comparison of a patient questionnaire versus a clinical assessment. *Mov Disord* 2005;20(6):726—33

7. Eichhorn T.E., Schrag A., Trenkwalder C. et al. Effectiveness of slow release L-DOPA-benserazide in treatment of end-of-dose akinesia in Parkinson disease [in German]. *Nervenarzt* 1995;66:933—41.

8. Нодель М.Р., Яхно Н.Н., Артемьев Д.В. Применение Мадопара ГСС и Мадопара Диспергируемого при болезни Паркинсона. *Невролжурн* 2000;(2):42—6.

9. Entacapone improves motor fluctuations in levodopa-treated Parkinson's disease patients. Parkinson Study Group. *Ann Neurol* 1997;42: 747—55.