

Агонисты 5-HT_{1A} рецепторов в лечении леводопа-индуцированных дискинезий при болезни Паркинсона

Al-Kassmy J., Sun C., Huot P. *Neurodegener. Dis. Manag.* 2023; 13(2): 101–112.

Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой актуальную проблему современной клинической неврологии. В связи с тем, что основные двигательные проявления БП (гипокинезия, мышечная ригидность и тремор покоя) обусловлены гибелью дофамин-продуцирующих нейронов черной субстанции и дегенерацией дофаминергического нигростриатного пути, ведущим методом лечения данного нейродегенеративного заболевания в настоящее время является воздействие на моноаминовые нейротрансмиттерные системы головного мозга.

Наиболее эффективным противопаркинсоническим препаратом для симптоматического лечения БП является биологический предшественник дофамина – леводопа. Однако длительное применение данного соединения на фоне продолжающейся гибели нигральных нейронов и дестабилизации всей сети базальных ганглиев приводит через 3–5 лет к серьезным осложнениям, в том числе к развитию лекарственных дискинезий (дискинезия пика дозы, двухфазная дискинезия и др.). В механизмах развития дискинезий большое значение придается нарушению чувствительности постсинаптических дофаминовых рецепторов, извращению профиля активности пресинаптического рецепторного комплекса (контролирующего уровень дофамина в синаптической щели), нарушению физиологического баланса моноаминергических систем мозга (дофамина, серотонина, норадреналина). В ряде случаев проявления дискинезии могут носить чрезвычайно мучительный, инвалидизирующий характер, что значительно ограничивает возможности дальнейшего повышения дозы леводопы (и, следовательно, снижает эффективность терапии в целом), а также резко снижает качество жизни.

Лечение лекарственных дискинезий при БП остается весьма непростой задачей, а имеющиеся в распоряжении врача терапевтические возможности крайне ограничены. Традиционно для борьбы с дискинезиями применяются амантадины, формы леводопы с контролируемым высвобождением, комбинация леводопы с агонистами дофаминовых рецепторов (что позволяет снизить дозу леводопы), разнообразные корректоры (клоназепам, антиконвульсанты и др.), нейрохирургические подходы (глубинная стимуляция мозга). Новым перспективным направлением, с учетом молекулярного патогенеза лекарственных дискинезий при БП, является использование агонистов серотониновых рецепторов типа 1A (5-HT_{1A}). Основанием для их применения в клинике

явились результаты экспериментальных работ, показавших, что агонисты 5-HT_{1A} рецепторов облегчают дискинезию в доклинических моделях БП. Анализу данного направления в нейрофармакологии и посвящен настоящий обзор.

Клинические испытания агонистов 5-HT_{1A} рецепторов дали противоречивые результаты с точки зрения облегчения дискинезий. Более того, даже при наличии антидискинетического эффекта у того или иного препарата, одновременно могло иметь место неблагоприятное воздействие на другие аспекты двигательной функции. Все это осложняет ведение таких пациентов и итоговую оценку результатов терапии.

Одним из перспективных лекарственных средств из группы агонистов 5-HT_{1A} рецепторов для лечения дискинезий у пациентов с БП является **буспирон**. Влияние буспилона на дискинезии оценивалось в восьми клинических исследованиях, включая 6 исследований фазы II, одно исследование фазы I и одно исследование фазы III. Всеми авторами отмечена хорошая переносимость буспилона у данной категории больных. Показано, в частности, что буспирон при его применении в анксиолитических дозах (<40 мг/день) в целом обычно не ухудшал симптомы паркинсонизма у пациентов с БП (описаны лишь единичные случаи усугубления расстройств походки или усиления тремора). Более разнородными оказались данные о влиянии буспилона на леводопа-индуцированные дискинезии – от отсутствия видимого клинического эффекта в нескольких исследованиях до отчетливого антидискинетического действия, показанного рядом авторов. Так, в работе Kleedorfer V. et al. (1991) было установлено, что при инвалидизирующих непроизвольных движениях назначение буспилона сопровождалось средним снижением выраженности дискинезий на 20%, которое в той или иной степени испытывали все пациенты с БП. Важно подчеркнуть, что последующие прекращение приема препарата на 2 дня приводило к возобновлению дискинезий. Аналогичные результаты были получены в двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании у 10 пациентов с БП, осложненной лекарственными дискинезиями (Bonifati V. et al., 1994). В исследовании оценивались эффекты 3-недельного лечения буспироном в дозе 20 мг ежедневно по сравнению с плацебо. Значительное уменьшение дискинезии было достигнуто у 5 из 7 пациентов (71%), завершивших исследование, и антидискинетический эффект был особенно заметным у больных с тяжелыми дискинезиями. По окончании исследования пять пациентов продолжили прием буспилона; через 10 месяцев лечения один из них прекратил прием препарата, после чего наблюдалось усиление дискинезий. Сходные данные представлены и в более поздних публикациях. Интересно, что даже в тех исследованиях, в которых авторам не удалось выявить антидискинетическое действие буспилона, при назначении данного

препарата отмечалось, как правило, его отчетливое противотревожное и/или антидепрессивное действие, что имеет важное значение у пациентов с БП.

В клинических исследованиях различных стадий оценивался также антидискинетический эффект других представителей класса агонистов 5-НТ1А рецепторов – арипипразола, элтопразина, пардопрунокса, саритозана, тандоспирона и др. Практически во всех работах результат были отрицательным. Даже если авторы выявляли определенное антидискинетическое действие исследуемых соединений (например, тандоспирона), одновременно с этим имелись признаки ухудшения симптомов паркинсонизма или других нежелательных явлений. Предполагается, что такие неоднозначные результаты в значительной степени связаны с множественностью мишеней воздействия для исследуемых соединений и их влиянием (нередко разнонаправленным) на несколько нейротрансмиттерных систем.

Интересным выглядит продолжающееся в настоящее время клиническое исследование II фазы нового препарата бефирадола – наиболее селективного полного агониста 5-НТ1А рецепторов. Результаты применения данного препарата у пациентов с БП, имеющих леводопа-индуцированные дискинезии, ожидаются с большим интересом и будут иметь большое значение для дальнейшего развития данного направления.

Таким образом, потребность в эффективных препаратах из группы агонистов 5-НТ1А рецепторов актуальна как для неврологических, так и для психоневрологических заболеваний. Следует помнить, что помимо своего значения в терапии дискинезий при БП, рецепторы 5-НТ1А также служат терапевтическими мишенями при клинической депрессии, боли или когнитивных нарушениях.