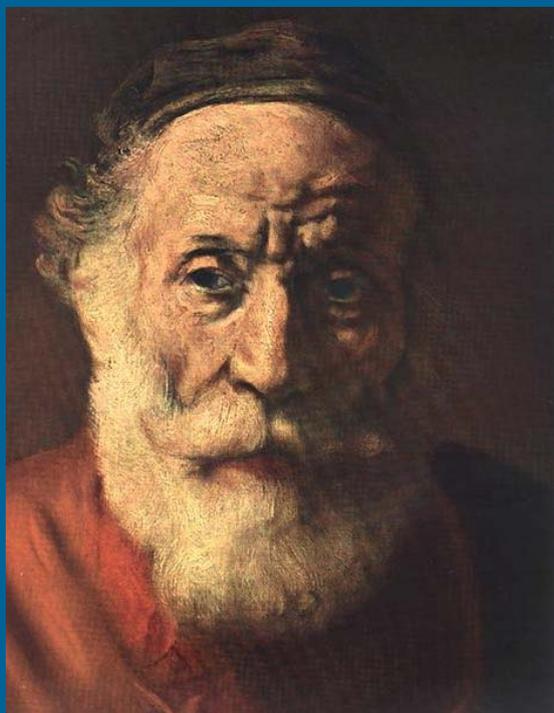


# П ОЖИЛОЙ П ациент

№1(4)•2015

Ж у р н а л   д л я   в р а ч е й



**Тема номера:**  
*Экстрапирамидные  
расстройства*

## Репринт

- ♦ К 50-летию применения леводопы при болезни Паркинсона  
*О.С.Левин, В.К.Датиева, Н.И.Верюгина*

## К 50-летию применения леводопы при болезни Паркинсона

О.С.Левин, В.К.Датиева, Н.И.Верюгина

Российская академия последипломного образования

Центр экстрапирамидных заболеваний

*В этом году исполняется 50 лет с того момента, когда леводопа была признана эффективным средством лечения болезни Паркинсона (БП). С тех пор она остается наиболее эффективным противопаркинсоническим препаратом, «золотым стандартом» в терапии БП. В статье, наряду с историческими аспектами, рассматриваются современные проблемы, связанные с применением одного из тех лекарственных средств, которые изменили мир.*

### История применения леводопы

История леводопы началась гораздо раньше – в 1911 г., когда польский биохимик Казимир Функ (С.Funk) синтезировал в лабораторных условиях D,L-диоксифенилаланин (D,L-ДОФА). В 1913 г. М.Гуггенхайм (M.Guggenheim) изолировал фракцию леводопы (L-ДОФА) из кормовых бобов *Vicia faba*. Однако в то время еще не было известно о роли дефицита дофамина в развитии БП, и леводопе приписывались вазопрессорное и даже антибактериальное свойства. Впоследствии эти свойства не подтвердились, и на несколько десятилетий о леводопе забыли.

История революционного открытия терапевтических возможностей леводопы при БП начинается в 1955 г. Наибольший вклад в это открытие внесли четверо выдающихся ученых – шведский фармаколог Арвид Карлссон (A.Carlsson, род. в 1923 г.), фармаколог польского происхождения Олег Хорникевич (O.Hornykiewicz; родился в 1926 г. вблизи Львова – тогда этот город входил в состав Польши, – но в последующем вместе с семьей эмигрировал в Вену), американский фармаколог греческого происхождения Георг Коциас (G.Cotzias, 1918–1977), американский невролог Мелвин Дэвид Яр (M.D.Yahr, 1917–2004).

«Дофаминовый след» в патогенезе БП проявился в 1953 г., когда в терапии шизофрении и биполярного расстройства стал активно применяться алкалоид раувольфии резерпин. Однако вскоре выяснилось, что у части пациентов на фоне приема резерпина развивается паркинсоноподобный синдром. В 1955 г. после публи-

кации В.В.Brodie и соавт. о способности резерпина снижать уровень серотонина в головном мозге у А.Карлссона появилась идея выяснить, как резерпин действует на катехоламины головного мозга. Выполнив серию экспериментов, он пришел к выводу, что введение резерпина существенно уменьшает уровень дофамина в головном мозге у экспериментальных животных, а последующее введение 3,4-ДОФА, являющегося предшественником дофамина, но способного, в отличие от него, проникать через гематоэнцефалический барьер, восстанавливает концентрацию дофамина до исходного уровня. Два ученика А.Карлссона (A.Bertler и E.Rosengren) впоследствии продемонстрировали высокое содержание дофамина в стриатуме кроликов и почти полное отсутствие в нем норадреналина. Свои результаты А.Карлссон представил в 1958 г., высказав предположение о возможной связи катехоламинов с экстрапирамидными расстройствами и подчеркнув также, что ДОФА способствует уменьшению гипокинезии, вызываемой резерпином.

Спустя год японский исследователь I.Sano (1959) выявил относительно высокое содержание дофамина в базальных ганглиях человека в норме. В 1960 г. О.Хорникевич обнаружил снижение уровня дофамина при БП и постэнцефалитическом паркинсонизме. При посмертном исследовании головного мозга пациентов с БП он зафиксировал десятикратное снижение уровня дофамина в скорлупе и хвостатом ядре. Поскольку при болезни Гентингтона дофамин обнаруживался в базальных ганглиях в достаточном количестве, несмотря на нейродегенеративный процесс в этой области, О.Хорникевич

пришел к выводу, что дофамин синтезируется не в стригатуме, а в иных структурах. С помощью спектрофотометрии он обнаружил выраженный дефицит дофамина в компактной части черной субстанции и высказал предположение, что нейродегенеративный процесс именно в этой области может привести к развитию брадикинезии, тремора и мышечной ригидности при БП. Тем самым блестяще подтвердилась теория К.Н.Третьякова о связи БП с поражением черной субстанции, более того, эта теория получила нейрохимическое измерение.

Опираясь на полученные данные, О.Хорникевич обосновал целесообразность проведения испытаний по применению леводопы в терапевтических целях. В 1961 г. совместно с австрийским неврологом Вальтером Биркмейером (W.Birkmayer) Хорникевич провел первое клиническое испытание леводопы на 20 добровольцах, страдавших БП. Испытуемым внутривенно вводили от 50 до 150 мг леводопы, разведенной в 0,9% растворе хлорида натрия. Результаты оказались впечатляющими: В.Биркмейер и О.Хорникевич писали позже: «Однократное внутривенное введение леводопы завершилось полным или значительным регрессом акинезии. Лежащие пациенты, которые не могли садиться или вставать из положения сидя, после инъекции леводопы приобрели способность ходить, причем делали это с легкостью. Они ходили по кругу обычной походкой и могли даже бегать и прыгать. Афония, палилалия и дизартрия регрессировали, речь их стала громкой и четкой, как у здорового человека. За короткий промежуток времени пациенты смогли совершать движения, недоступные им ранее при приеме иных лекарственных средств». Леводоба оказалась эффективной с первой дозы, а устранение брадикинезии при ее приеме сохранялось от 3 до 24 ч. Предварительное введение изокарбосазида (ингибитора моноаминоксидазы – MAO) удлиняло противопаркинсонический эффект леводопы.

Параллельно немецкий врач Р.Дегквиз (R.Degkwitz, 1960) сообщил об уменьшении мышечной ригидности, вызванной приемом резерпина, при пероральном применении 100–200 мг L-изомера ДОФА (L-ДОФА) и об отсутствии какого-либо эффекта при приеме D-изомера ДОФА.

Внутривенное или пероральное применение леводопы в малых дозах оказывало кратковременное влияние на двигательные симптомы при БП. На этом фоне Г.Коциас приступил в 1966 г. к изучению эффективности перорального приема D,L-ДОФА начиная с малых доз. Он постепенно повышал дозу каждые 2 часа до 4–18 г/сут. и продолжал лечение в такой дозе в течение нескольких недель. В 1967 г. он опубликовал первые результаты, отметив положительное влияние терапии на двигательные нарушения у пациентов с паркинсонизмом. Впоследствии Г.Коциас пришел к выводу, что правовращающий изомер, D-ДОФА, составляющий 50% рацемической смеси, не оказывает терапевтического действия, но обуславливает 50% побочных эффектов. В связи с этим он заменил в своих исследованиях D,L-ДОФА его активным левовращающим изомером – леводопой (L-ДОФА), представив в 1969 г. убедительные данные об эффективности терапии леводопой пациентам с БП.

С целью избежать нежелательных побочных эффектов леводопы, таких как тошнота, рвота, аритмия, артериальная гипотензия, Г.Коциас для подавления перифе-

рических эффектов препарата с 1968 г. одновременно с леводопой стал назначать α-метилдофагидралазин (карбидопу) – ингибитор периферической ДОФА-декарбоксилазы (ДДК). Такой подход позволил снизить дозу леводопы, необходимую для коррекции двигательных нарушений при БП. Кроме того, препарат действовал быстрее, уменьшалась частота побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, системы крови, желудочно-кишечного тракта.

Г.Коциас предлагал также блокировать O-метилтрансферазу периферических тканей для дальнейшего потенцирования действия леводопы в головном мозге, тем самым заложив основу для разработки другими исследователями ингибиторов катехол-O-метилтрансферазы, широко применяемых в настоящее время. Отмечено также усиление действия леводопы при соблюдении пациентами низкобелковой диеты, так как в этом случае устранялась конкуренция пищевых аминокислот с леводопой за всасывание в кишечнике и за проникновение через гематоэнцефалический барьер.

Для подтверждения результатов лечения высокими дозами леводопы, представленных Г.Коциасом, в 1969 г. М.Яр провел проспективное двойное слепое исследование леводопы с участием 60 пациентов с паркинсонизмом. Яр также начинал с малой дозы леводопы (0,5 г/сут.), увеличивая ее на 0,5 г каждые 24–48 часов. Наибольший терапевтический эффект препарат оказывал в суточной дозировке 5–8 г через 2–3 нед. после его приема в этой дозе. У пациентов уменьшались гипокинезия, тремор, ригидность, постуральная неустойчивость, улучшалась походка. Таким образом, М.Яр подтвердил результаты, достигнутые Г.Коциасом в исследовании терапевтических возможностей леводопы, назначаемой в высоких дозах.

Еще одна заслуга М.Яра в том, что совместно с Маргарет Хен (Margaret Hoehn) он проанализировал несколько тысяч клинических случаев БП, ее особенности и смертность больных до и после введения в клиническую практику леводопы. Тогда же была создана шкала Хен–Яра, по которой выделяют 6 стадий БП и которая широко используется по сей день.

Как Г.Коциас в 1967 и 1969 гг., так и М.Яр в 1969 г. обнаружили побочные эффекты от длительного приема леводопы – дискинезии и моторные флуктуации, ранее не описанные в литературе. Лекарственные дискинезии в виде непроизвольных движений зависели от дозы леводопы, исчезали при отмене препарата и быстро появлялись вновь при возобновлении приема леводопы. Однако уменьшение степени выраженности брадикинезии, ригидности и тремора при приеме леводопы было настолько очевидным, что эти побочные эффекты не помешали в 1970 г. утвердить леводопу в качестве официального препарата для лечения БП.

Так началась эра леводопы. Основываясь на опыте Г.Коциаса и М.Яра, клиницисты в разных странах стали лечить своих пациентов леводопой. На сегодняшний день установлено, что леводоба не оказывает токсического эффекта на нейроны черной субстанции и не усугубляет течение БП. В рандомизированном исследовании ELLDOPA (Earlier vs Later L-DOPA), завершившемся в 2004 г., было установлено, что развитие побочных эффектов (например, дискинезий) не зависит от того, начато ли лечение с леводопы, агониста дофамина или ингибитора MAO-B. Такие побочные эффекты леводопы,

как тошнота и рвота, были успешно устранены путем добавления ингибитора декарбоксилазы, однако проблема двигательных осложнений остается актуальной и по сей день. Сохраняется неопределенность относительно оптимального дозирования препарата для получения максимального результата при минимуме побочных эффектов.

На сегодняшний день леводопа остается наиболее эффективным средством в лечении БП, а положительный результат при ее назначении служит одним из критериев для установления диагноза БП.

## Как действует леводопа?

Леводопа (L-ДОФА) – непосредственный метаболитический предшественник дофамина, способный, в отличие от него, с помощью переносчика проникать через гематоэнцефалический барьер и компенсировать дефицит дофамина в мозге, лежащий в основе многих клинических проявлений БП. Леводопа всасывается в проксимальном отделе тонкого кишечника, и ее поступление в кровь зависит от пассажа желудочного содержимого. Леводопа захватывается окончаниями сохранившихся дофаминергических нигростриарных нейронов и, подвергаясь в них декарбоксилированию, превращается в дофамин, который выделяется в синаптическую щель, поддерживая функциональную активность нейронов полосатого тела и других базальных ганглиев [1, 11, 12]. Ошибочны представления, что леводопа тормозит выработку в мозге эндогенного дофамина, – действие леводопы как раз связано с усилением его продукции [1, 11, 12].

Леводопа эффективна в отношении всех трех основных моторных симптомов БП: гипокинезии, тремора, ригидности [1, 12, 15]. Поскольку препараты леводопы остаются наиболее эффективным лечебным средством на всех стадиях БП, их рано или поздно назначают практически всем пациентам с этим заболеванием. Важное значение имеют еще две особенности леводопы. Во-первых, она обеспечивает наиболее гарантированный эффект при БП: оказывает лечебное действие более чем в 95% случаев этого заболевания [20]. Соответственно, положительная реакция на препараты леводопы – важный критерий диагностики этого заболевания: при резистентности к адекватным дозам леводопы надо думать об иной нозологической форме паркинсонизма. Более того, если не принимать во внимание казуистические случаи, можно утверждать, что при неэффективности адекватной дозы леводопы у пациента с паркинсонизмом и другие противопаркинсонические средства, скорее всего, окажутся неэффективными [6]. Во-вторых, вопреки бытующему мнению, что леводопа эффективна лишь несколько лет после начала ее применения, при БП она оказывает положительный эффект в течение всего срока ее назначения: от самых ранних до финальных стадий болезни. Более того, лечебный эффект в течение всего периода применения леводопы остается почти неизменным [20]. Другое дело, что степень функционального улучшения, которое вызывает леводопа, по мере прогрессирования заболевания может снижаться.

Это происходит в силу двух обстоятельств. Во-первых, хотя гипокинезия, ригидность и тремор в конечностях под влиянием леводопы на поздней стадии уменьшаются почти в той же степени, что и на ранней,

по мере эволюции БП появляются и нарастают симптомы, которые с самого начала лишь частично реагируют на леводопу и могут быть связаны с дисфункцией недофаминергических систем; это, прежде всего, аксиальные двигательные нарушения (дисартрия, дисфагия, постуральная неустойчивость), а также психические и вегетативные нарушения. На поздних стадиях заболевания именно они во многом определяют тяжесть состояния пациентов. Во-вторых, через несколько лет после начала приема леводопы у подавляющего большинства пациентов с БП меняется реакция на леводопу: появляются колебания двигательной активности (моторные флуктуации) и насильственные движения (дискинезии), которые существенно ограничивают терапевтический ресурс препаратов леводопы [4, 11, 25].

## Моторные флуктуации и дискинезии

Первоначально, несмотря на короткий период  $T_{1/2}$  леводопы в крови (около 60 мин), ее эффект при регулярном трех- и даже двукратном приеме (а на ранней стадии заболевания – однократном (!) приеме) остается стабильным в течение суток (период «медового месяца»). Этому способствует феномен долговременной реакции на леводопу, который нарастает на протяжении нескольких дней или недель и сохраняется как минимум в течение недели после прекращения ее приема. Но через несколько лет, а иногда и несколько месяцев долговременная реакция ослабевает, и появляются колебания эффекта леводопы в течение дня, которые обозначаются как моторные флуктуации и отражают наличие лишь кратковременной реакции, сохраняющейся в течение только нескольких часов. В среднем распространенность моторных флуктуаций среди лиц с БП увеличивается с каждым годом приема препарата леводопы примерно на 10% [5, 25].

По мере прогрессирования заболевания размах колебаний увеличивается хотя бы потому, что снижается базисный уровень двигательного дефекта, определяющий тяжесть состояния при глубоком «выключении». Помимо двигательных, происходят колебания и немоторных функций (вегетативных, психических или сенсорных). По нашим данным, почти половина пациентов утверждают, что немоторные флуктуации более тягостны для них, чем колебания моторных симптомов. Изменение реакции на леводопу проявляется и в снижении порога развития дискинезий. Таким образом, на фоне длительного приема леводопы, которую приходится назначать всем пациентам с БП, почти неизбежно возникают флуктуации и дискинезии, не только ограничивающие полезность препарата, но и у части больных перерастающие в самостоятельную, иногда главную для пациента проблему [5, 9, 11].

## Почему развиваются флуктуации и дискинезии?

В ряде исследований показано, что риск флуктуаций и дискинезий увеличивается с повышением давности лечения, принимаемой дозы, а также в зависимости от кумулятивной (суммарной) дозы леводопы, которую пациент принял в течение заболевания. Именно это послужило основанием для введения практики откладывания

начала терапии леводопой до того момента, когда без нее уже невозможно будет компенсировать состояние больного. До этого предлагалось ограничиваться назначением иных препаратов (агонистов дофаминовых рецепторов (АДР), ингибиторов МАО-В, амантадина, холинолитиков), в определенной степени жертвуя эффективностью терапии [20]. Но в какой мере откладывание назначения леводопы позволяет отсрочить момент развития флуктуаций?

Проведенные недавно контролируемые исследования, в которых сравнивалась вероятность развития флуктуаций и дискинезий у больных, получавших АДР и препараты леводопы, казалось бы, дали ответ на этот вопрос. При лечении, начатом с приема леводопы, частота флуктуаций через 2–6 лет была достоверно выше, чем когда лечение начиналось с приема АДР с последующим подключением препарата леводопы для поддержания необходимого противопаркинсонического эффекта [24, 27]. Однако в исследованиях были преимущественно включены больные с ранними стадиями БП. Позволяет ли этот подход отсрочить момент развития флуктуаций у больных с более продвинутой стадией заболевания, осталось неясным. Чтобы определить это, мы исследовали продолжительность периода от момента начала терапии леводопой до появления моторных флуктуаций и дискинезий. Оказалось, что длительность этого периода в решающей степени зависит от тяжести заболевания: если больные начинали принимать препарат леводопы на III или IV стадиях (по Хен–Яру), флуктуации в среднем развивались через 2,4 года, а если на I или II стадиях – то через 4,1 года. Особенно впечатляла быстрота развития флуктуаций у пациентов с IV стадией – флуктуации у них развивались в среднем через год, а иногда уже через 3 мес. [4, 5].

Таким образом, чем позже назначался препарат леводопы пациенту с БП, тем быстрее у него развивались моторные флуктуации. Эти результаты подтверждают мнение, что именно прогрессирование заболевания с неуклонной дегенерацией nigrostriарных нейронов является решающим фактором развития флуктуаций. В результате уменьшения nigrostriарных терминалей в стриатуме утрачивается их «буферная» функция – способность накапливать и плавно высвобождать дофамин, образуемый из экзогенной леводопы. В сохранившихся нейронах ускоряется кругооборот дофамина – клетки быстрее высвобождают дофамин, а не накапливают его в везикулах. Леводопа все в большей степени перерабатывается в дофамин в соседних глиальных и недофаминергических (например, серотонинергических) нейронах, в которых содержится ДДК, но отсутствует механизм, регулирующий выброс и обратный захват дофамина, что приводит к массивному неконтролируемому высвобождению дофамина вскоре после приема очередной дозы. Вновь синтезированный дофамин проникает в межклеточное пространство и диффундирует в синаптические щели. В результате концентрация дофамина в синапсе начинает зависеть от колебаний уровня леводопы в крови и резко меняется в широких пределах. Вскоре после приема очередной дозы она резко повышается, а затем быстро падает. В результате стимуляция дофаминовых рецепторов из тонической превращается в пульсирующую, нефизиологическую, что, в свою очередь, изменяет функциональное состояние рецепторного аппарата и стриарных нейронов [22, 25].

В эксперименте показано, что перемежающаяся стимуляция дофаминовых рецепторов является самостоятельным фактором, определяющим неуклонное снижение длительности действия дозы леводопы. В то же время ее повторное назначение сопровождается укорочением длительности действия только в том случае, когда погибло более 90% nigrostriарных нейронов. Таким образом, можно выделить пресинаптические механизмы развития флуктуаций (критическое снижение числа nigrostriарных терминалей) и постсинаптические механизмы, инициируемые пульсирующей стимуляцией дофаминовых рецепторов. Постсинаптические механизмы могут быть связаны с изменением чувствительности дофаминовых рецепторов или опосредованы внутриклеточными сигнальными системами, контролирующими состояние генов и продукцию белков в проекционных нейронах стриатума [22]. Поскольку происходящая неуклонно гибель нейронов компактной части черной субстанции и их окончаний в полосатом теле – основной фактор развития моторных флуктуаций, наиболее продуктивной стратегией предотвращения моторных флуктуаций могла бы быть нейропротекторная терапия, но, как уже упоминалось, мы пока не располагаем средствами, которые могут достоверно приостановить или хотя бы замедлить прогрессирование БП.

### Оказывает ли леводопа токсическое действие?

Весьма распространены представления, что флуктуации и дискинезии отражают токсическое действие леводопы. Такие предположения появились вскоре после начала широкого применения препарата. Но только в конце 1970-х годов они получили экспериментальное обоснование: *in vitro* было показано, что леводопа действительно оказывает токсическое действие на культуру дофаминергических нейронов. Оно объясняется тем, что при окислении леводопы или образовавшегося из нее дофамина продуцируются свободные радикалы, перекись водорода, хиноны, другие реактивные формы кислорода, которые могут спровоцировать перекисное окисление липидов, нарушать функционирование дыхательной цепи митохондрий и тем самым способствовать гибели нейронов [1, 11, 23]. Однако доказательств, что данный эффект имеет место *in vivo*, получить не удалось. В условиях целостного организма с его мощными антиоксидантными системами (в том числе связанными с глиальными клетками) нейротоксическое действие леводопы, по-видимому, не проявляется. Кроме того, в экспериментах, выявивших токсическое действие препарата на культуру клеток, применялись сверхвысокие дозы. В последующем же было показано, что длительное назначение препаратов леводопы крысам, у которых была повреждена черная субстанция, в дозах, эквивалентных тем, что назначают пациентам с БП, не только не замедляло, а даже ускоряло восстановление и приводило к повышению числа функционирующих нейронов и увеличению продукции нейротрофических факторов. В связи с этим скорее можно говорить о нейротрофическом эффекте терапевтических доз леводопы, хотя и это предположение пока не доказано клинически [18].

Предположению о токсичности препарата противоречит и тот факт, что леводопа повышает продолжитель-

ность жизни больных. Не были получены доказательства токсичности препарата и в масштабном исследовании ELLDOPA, которое проводилось в 35 центрах США и Канады, с тем чтобы оценить влияние леводопы на прогрессирование БП. В ходе исследования около 360 больных, ранее не лечившихся, принимали плацебо или разные дозы лекарственного средства (150, 300, 600 мг/сут.) в течение 40 нед. По завершении двухнедельного отмывочного периода выяснилось, что степень прироста двигательного дефекта в группах, принимавших леводопу, оказалась ниже, чем в контрольной группе, принимавшей плацебо [15]. Это могло быть связано с тем, что двухнедельный отмывочный период был недостаточен, чтобы нивелировать симптоматический эффект леводопы. Хотя по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с  $\beta$ -СИТ (препаратом, связывающимся с nigrostriарными окончаниями) накопление изотопа у пациентов, принимавших более высокие дозы леводопы, было меньше, чем у пациентов, принимавших более низкие дозы; это могло быть связано не с реальной убылью nigrostriарных окончаний, а с фармакодинамическим эффектом препарата. В любом случае как клинические, так и экспериментальные данные свидетельствуют против токсичности, возможность которой не может служить основанием для откладывания назначения леводопы [15, 18].

### Концепция «терапевтического окна» для леводопы

С учетом несомненной зависимости развития флуктуаций от длительности приема и дозы леводопы стратегия ее отсроченного назначения представляется резонной, особенно у лиц молодого возраста. В этом возрастном периоде в силу особенностей течения заболевания флуктуации и дискинезии развиваются намного быстрее и бывают особенно тяжелыми. Кроме того, в связи с увеличением предстоящей продолжительности жизни пациенты как молодого, так и среднего возраста рано или поздно столкнутся с проблемой флуктуаций и дискинезий. В силу этого в данной возрастной категории пациентов лечение целесообразно начинать с ингибиторов МАО-В (при легком двигательном дефекте) или АДР (при умеренном двигательном дефекте) с последующим переходом на комбинацию указанных средств друг с другом и с амантадином [7]. Только при наличии выраженного тремора покоя у лиц молодого возраста к указанным препаратам может быть добавлен холинолитик, который, однако, не может быть препаратом первого ряда при БП, так как способен оказывать долгосрочный неблагоприятный эффект на когнитивные функции. Препараты леводопы в минимальной эффективной дозе следует присоединять по мере необходимости – для поддержания активной жизнедеятельности пациентов [7].

Но на какой срок целесообразно откладывать назначение препаратов леводопы?

Во-первых, следует учитывать, что более редкое (позднее) развитие флуктуаций и дискинезий при лечении, начатом с АДР, достигалось ценой более низкой эффективности противопаркинсонической терапии и более частых побочных эффектов (таких как галлюцинации, сонливость, тошнота, отеки нижних конечностей). С другой стороны, откладывая момент назначения пре-

паратов леводопы, мы рискуем не получить пользу, которую они могут принести данному пациенту. Период оптимального действия препаратов леводопы («медовый месяц») может сокращаться как за счет более быстрого развития флуктуаций, так и за счет нарастания симптомов, относительно резистентных к препаратам леводопы (нарушений равновесия и ходьбы, деменции, вегетативной дисфункции и т.д.). Кроме того, наши наблюдения показывают, что, впервые назначая препарат леводопы больному с поздней стадией заболевания, для получения нужного эффекта часто приходится назначать уже не малые дозы, эффективные на ранних стадиях заболевания (150–300 мг/сут.), а дозы, близкие к верхнему пределу для больных БП (около 800–1000 мг/сут.) [5].

Более того, анализируя результаты крупнейшего 14-летнего сравнительного исследования, в котором одна из групп пациентов начинала лечение с леводопы, а другая – с бромокриптина, R.Katzenschlager и соавт. (2008) пришли к выводу, что, хотя у больных, первоначально принимавших бромокриптин, частота дискинезий и в меньшей степени флуктуаций была ниже, чем у больных, сразу начинавших лечение с леводопы, между этими группами не было достоверной разницы в частоте умеренных и тяжелых дискинезий и флуктуаций, вызывающих трудности при лечении [16]. Не приводило начало лечения бромокриптином и к уменьшению смертности. При этом, как и в других исследованиях, некоторое снижение частоты моторных осложнений достигалось ценой более выраженных двигательных нарушений, особенно в первые годы болезни, и более быстрого возвращения к исходному уровню двигательных функций. К тому же, как показали S.Magtas и соавт. (2004), умеренные моторные флуктуации и дискинезии, по крайней мере у больных с ранними стадиями БП, могут не оказывать отрицательного влияния на качество жизни [21]. Планируя лечение на длительный срок, нужно принимать во внимание и то, что терапия ингибитором МАО-В или АДР способна обеспечить достаточную компенсацию двигательного дефекта в течение ограниченного времени. Но если на ранней стадии АДР приближаются по эффективности к леводопе, что, возможно, объясняется относительно высоким остаточным уровнем эндогенного дофамина или денервационной гиперчувствительностью D2-рецепторов, то по мере прогрессирования БП эффективность АДР падает, и лишь 20% пациентов могут оставаться на монотерапии АДР через 5 лет от начала лечения [7]. В остальных случаях для поддержания адекватного эффекта к АДР необходимо подключать препарат леводопы. Но как только к АДР добавляется препарат леводопы, вероятность развития флуктуаций быстро увеличивается, и в конечном итоге они могут становиться столь же тяжелыми, какими были бы, если бы АДР никогда не назначались [16].

Учитывая сказанное, можно предположить, что существует своего рода ограниченное «терапевтическое окно» для начала лечения леводопой и что, назначая леводопу в пределах этого «окна», мы можем рассчитывать на получение оптимального эффекта препарата в течение максимально длительного времени. В то же время излишне раннее или слишком позднее назначение леводопы не рационально [29]. В подтверждение этого положения можно привести данные A.H.Rajput (2001), согласно которым увеличение продолжительности жизни на фоне лечения препаратами леводопы достигается только при относи-

тельно раннем ее назначении (на стадии 2,5 по шкале Хен–Яра) [27]. Сопоставление времени достижения той или иной стадии БП до появления леводопы и после начала ее широкого применения показало, что главное изменение заключается в более чем трехкратном удлинении III стадии (и, соответственно, латентного периода наступления IV стадии), в то же время длительность I и II, а также IV и V стадий существенно не изменилась. Таким образом, момент открытия «терапевтического окна» можно соотнести именно с началом III стадии. Об этом же свидетельствуют и данные M.Schoenfeld и соавт. (2003), которые отметили, что у больных с 1–2,5 стадиями по шкале Хен–Яра независимо от возраста монотерапия АДР способна обеспечить как минимум не менее значимый противопаркинсонический эффект, чем препараты леводопы, тогда как начиная с III стадии заболевания на фоне лечения препаратами леводопы (в комбинации с АДР или в виде монотерапии) достигается более существенное уменьшение двигательного дефекта, чем на фоне лечения АДР [31]. По данным A.Lees и соавт. (2009), у большинства больных с БП леводопа назначается в первые 3 года от начала заболевания [20].

Тем не менее представляется, что основным критерием начала лечения леводопой должны быть не формальная оценка стадии болезни и не длительность заболевания, а степень функционального дефекта и индивидуальная восприимчивость больного к препарату. Если с помощью других противопаркинсонических средств не удастся поддерживать противопаркинсонический эффект на уровне, необходимом, например, для продолжения профессиональной деятельности или сохранения независимости в быту, следует назначить наиболее эффективный препарат – леводопу. Следует подчеркнуть, что поддержание оптимальной мобильности пациента само по себе является фактором стабилизации дальнейшего течения заболевания: в эксперименте показано, что двигательная активность оказывает нейропротекторное действие на клетки черной субстанции [18]. Слишком позднее назначение леводопы является неприемлемой ошибкой.

Тем не менее в некоторых ситуациях лечение БП следует начинать с препаратов леводопы. Прежде всего это относится к тем случаям, когда БП развивается в пожилом возрасте (как правило, после 70–75 лет): в этой возрастной категории тяжелые флуктуации и дискинезии развиваются реже, а продолжительность предстоящей жизни более коротка. С препаратов леводопы следует начинать лечение у пациентов любого возраста, страдающих деменцией: действие леводопы при дефектных психических функциях более «щадящее», тогда как все другие противопаркинсонические препараты гораздо чаще вызывают у этой категории больных спутанность сознания, делирий и другие психотические расстройства [8]. Наконец, препараты леводопы можно назначить первыми (изолированно или в комбинации с АДР либо ингибитором МАО-В), если у пациента среднего возраста успел развиваться выраженный двигательный дефект, затрудняющий его передвижение или лишаящий его трудоспособности, которую пациент в силу социальных причин стремится сохранить [7]. По нашим данным, у больных с более быстрым нарастанием аксиальных двигательных расстройств и когнитивных нарушений ввиду более низкой вероятности развития флуктуаций и дискинезий и более благоприятного соотношения эф-

фективности и побочных действий целесообразно более раннее начало терапии препаратами леводопы. Следует также отметить, что леводопа является препаратом первого выбора при всех других нозологических формах паркинсонизма, за исключением лекарственного [4].

## Леводопофобия

На практике часто приходится сталкиваться с ситуацией, когда врачи, догматично воспринимая принцип отложенного начала терапии леводопой, долго пытаются вести больного на других противопаркинсонических препаратах, несмотря на явную неэффективность такой терапии и все более нарастающую скованность больного. Иногда это бывает проявлением особого феномена, который мы в 2001 г. предложили называть леводопофобией [3]. В 2005 г. аналогичный феномен был описан американским неврологом R.Kurlan [19]. Леводопофобия – необоснованное убеждение в особой вредности или токсичности препаратов леводопы, лечения которыми, по мнению пациента или врача, следует как можно дольше избегать. Можно выделить два варианта данного синдрома – леводопофобия врачей и пациентов. В обоих случаях леводопофобия основывается на неправильно воспринятой научной информации (эффект «испорченного телефона»), сознательно искаженных или ложных сведениях, а зачастую просто на невежестве. Кроме того, по нашим наблюдениям, леводопофобия пациентов чаще формируется на фоне выраженных аффективных нарушений. Некоторые пациенты с леводопофобией имеют отрицательный опыт приема леводопы, которую они, как правило, принимали в неадекватных дозах и/или слишком короткое время. Нередко стойкая леводопофобия развивается у пациентов, страдающих другими, помимо БП, формами паркинсонизма, например мультисистемной атрофией или деменцией с тельцами Леви, поскольку они могут не чувствовать позитивный лечебный импульс леводопы и чаще сталкиваются с ее побочным эффектом. Тем не менее и у этой категории больных леводопа является наиболее эффективным противопаркинсоническим средством [6]. Леводопофобия (как у врача, так и у пациента) обрекает больного на быстрое нарастание двигательного дефекта и инвалидизацию, которые можно было значительно отсрочить при своевременном назначении адекватных доз леводопы. Главный путь преодоления леводопофобии – настойчивая планомерная разъяснительная работа, опирающаяся на конкретные случаи драматического клинического улучшения при БП.

## С какой дозы начинать лечение леводопой?

Лечение лучше начинать стандартным препаратом леводопы, который содержит также ингибитор ДДК: карбидопой (Тидомет) или бенсеразидом. Эффективность обоих ингибиторов ДДК сопоставима, однако разные препараты содержат леводопу и ингибитор ДДК в разных соотношениях (4:1 или 10:1), что важно учитывать при выборе лечения у конкретного пациента [24]. Леводопу назначают в начальной дозе 50 мг 1–2 раза в день, через 2–3 дня переходят на прием 50 мг 3 раза в день (любой препарат леводопы должен приниматься не ме-

нее 3 раз в день) [1, 11]. Если эта доза не оказывает достаточного эффекта, ее постепенно увеличивают до 100 мг 3 раза в день.

Анализ нескольких длительных плацебо-контролируемых исследований эффективности лечения АДР показал, что у больных, первоначально лечившихся АДР, отмечается более высокий уровень двигательных нарушений в течение всего исследования, несмотря на то что была возможность титровать дозу АДР до максимально переносимой и добавлять необходимую дозу леводопы. Это можно объяснить тем, что в результате менее эффективной начальной терапии у больных формируется более низкий уровень ожиданий, не требующий столь же быстрой эскалации дозы леводопы, как в группе, первоначально принимавшей леводопу. Следует предположить, что того же эффекта можно добиться, ограничивая на ранних стадиях БП дозу леводопы. Повышению эффективности небольших доз леводопы может способствовать назначение ее в комбинации с АДР, ингибитором МАО-В или амантадином.

Представления о том, что леводопу следует применять в как можно более низкой дозе, оспаривается в последние годы некоторыми специалистами, считающими, что поддержание стабильной концентрации дофамина в стриатуме и, что еще важнее, отсутствие ее падения ниже некой критической черты имеет более существенное значение для предупреждения флуктуаций [32]. Тем не менее, учитывая выявленную связь флуктуаций с дозой препарата, большинство специалистов рекомендуют назначать препарат в минимальной эффективной дозе, обеспечивающей достаточный в конкретном случае уровень двигательной активности, а не в максимально переносимой дозе.

С другой стороны, доза леводопы не должна быть чрезмерно низкой. Во-первых, дозу леводопы невозможно «запастись» на будущее: далеко не всегда увеличение дозы при дальнейшем ухудшении состояния приведет к восстановлению status quo. Во-вторых, неадекватность терапии не только ограничивает активную жизнедеятельность больного в данное время, но, по-видимому, имеет и отдаленные неблагоприятные последствия в связи с социальной и семейной дезадаптацией, повышенным риском осложнений, обусловленных ограниченной подвижностью (например, падений), а также патофизиологическими факторами – повышенной активностью субталамического ядра и усиленным выделением возбуждающих аминокислот, предположительно способствующих дальнейшему прогрессированию дегенерации с поражением не только дофаминергической, но и недофаминергических систем. В целом ряде исследований показано, что только при условии своевременной адекватной компенсации двигательного дефекта можно обеспечить длительную стабилизацию состояния пациента.

Подбор эффективной дозы проводят, ориентируясь не только на состояние гипокинезии, ригидности и тремора при осмотре, но скорее на тот уровень двигательной активности, который позволяет больному сохранить трудовую активность, независимость в быту или избежать риска падений (по крайней мере, в той степени, в которой позволяет заболевание). О недостаточности противопаркинсонической терапии могут свидетельствовать такие явления, как болевой синдром на стороне более выраженной ригидности или никтурия.

## Способна ли постоянная дофаминергическая стимуляция предупредить развитие флуктуаций и дискинезий?

Развитие флуктуаций во многом объясняется пульсирующей стимуляцией дофаминовых рецепторов, которая, в свою очередь, возникает в силу того, что после снижения числа нигростриарных окончаний до критического уровня концентрация дофамина в стриатуме начинает повторять колебания леводопы в крови. Хотя даже в физиологических условиях концентрация дофамина в стриатуме далека от некоего постоянного уровня, ее перепады, возникающие на фоне применения леводопы у пациентов с продвинутой стадией БП, явно превышают размах физиологических колебаний. В связи с этим поддержание стабильно высокой концентрации леводопы в крови, обеспечивающее близкую к физиологической тоническую стимуляцию дофаминовых рецепторов в стриатуме, может способствовать нормализации функционального состояния постсинаптических нейронов стриатума и тем самым позволяет добиться необходимого противопаркинсонического эффекта при более низком риске развития флуктуаций и дискинезий, а также способствовать их регрессу, если они уже развились [13, 28].

В пользу этой гипотезы свидетельствуют как экспериментальные данные, так и клинические наблюдения, например случаи обратного развития флуктуаций и дискинезий после постоянной внутривенной и интратрудеальной инфузии леводопы, а также длительной инфузии АДР короткого действия (например, апоморфина или лизурида).

Предполагалось, что стабильную концентрацию леводопы в крови может обеспечить комбинация препарата леводопы и ингибитора ДДК с ингибитором катехол-О-метилтрансферазы энтакапоном [27]. В связи с этим было инициировано исследование STRIDE-PD, в рамках которого данная комбинация с самого начала назначалась пациентам, требовавшим применения леводопы. При этом исходили из того, что раннее лечение леводопой, назначаемой в сочетании с карбидопой и энтакапоном 4 раза в день, обеспечивает более стабильную концентрацию леводопы в крови и должно привести к снижению частоты дискинезий. Тем не менее при наблюдении в течение нескольких лет оказалось, что у пациентов, принимавших леводопу с энтакапоном, дискинезии развивались чаще и быстрее, чем у лиц, принимавших леводопу с ингибитором ДДК. Отрицательные результаты исследования STRIDE-PD заставляют предположить либо несостоятельность гипотезы о постоянной дофаминергической стимуляции, либо неспособность комбинации леводопы с энтакапоном поддерживать достаточно стабильную концентрацию препарата в крови. Более того, добавление к леводопе энтакапона, которое диктовалось не потребностями конкретного больного, а дизайном исследования, по-видимому, создавало избыточно высокую концентрацию леводопы в крови, что могло способствовать более значительным перепадам концентрации дофамина в стриатуме, сенситизации дофаминовых рецепторов и более раннему развитию дискинезий [30]. Сама по себе гипотеза постоянной дофаминергической стимуляции, подкрепляемая рядом экспериментальных и клинических данных, сохраняет эвристическую при-

влекательность, но следует продолжать поиск новых возможностей создания стабильной концентрации леводопы в крови, например, путем трансдермального введения препарата.

Таким образом, обнаружение противопаркинсонического эффекта леводопы можно признать одним из наиболее значительных открытий в истории человечества, однако дело будущего – разработка ее оптимальной лекарственной формы, которая бы минимизировала риск развития флуктуаций и дискинезий.

## Литература

1. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. – М.: МЕДпресс, 1999. – 415 с.
2. Докадина Л.В. Паркинсонизм: эпидемиологические аспекты: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005. – 24 с.
3. Левин О.С. Лечение болезни Паркинсона на ранней стадии // В мире лекарств. – 2001. – №1. – С. 41–47.
4. Левин О.С. Клинико-нейропсихологические и нейровизуализационные аспекты дифференциальной диагностики паркинсонизма: Дис. ... докт. мед. наук. – М., 2003. – 403 с.
5. Левин О.С. Развитие моторных флуктуаций у больных с различными стадиями болезни Паркинсона // Атмосфера. Нервные болезни. – 2005. – №1. – С. 10–16.
6. Левин О.С. Как лечить паркинсонизм не при болезни Паркинсона // Трудный пациент. – 2008. – №5–6. – С. 3–10.
7. Левин О.С. Стандарты лечения болезни Паркинсона // Лечащий врач. – 2007. – №8. – С. 36–38; №9. – С. 78–80.
8. Левин О.С., Наймушина Т.В., Смоленцева И.Г. Психотические расстройства при болезни Паркинсона. Клинико-нейропсихологическое исследование // Неврологический журнал. – 2002. – №5. – С. 21–28.
9. Левин О.С., Смоленцева И.Г. Особенности лечения болезни Паркинсона в поздней стадии // Врач. – 2007. – №4. – С. 12–16.
10. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. – М., 2006. – 256 с.
11. Шток В.Н., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона / В кн.: «Экстрапирамидные расстройства: руководство по диагностике и лечению». Под ред. В.Н.Штока, И.А.Ивановой-Смоленской, О.С.Левина. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – С. 87–124.
12. Яхно Н.Н. Современные подходы к лекарственному лечению болезни Паркинсона // Клиническая фармакология и терапия. – 1994. – №3–4. – С. 92–97.
13. Chase T.N., Engber T.M., Mouradian M.M. Palliative and prophylactic benefits of continuously administered dopaminomimetics in Parkinson's disease // Neurology. – 1994. – Vol. 44 (Suppl. 6). – P. 15–18.
14. Dupont E., Andersen A., Boas J. et al. Sustained-release Madopar HBS compared with standart Madopar in the long-term treatment of de novo parkinsonian patients // Acta Neurol. Scand. – 1996. – Vol. 93. – P. 14–20.
15. Fahn S. Does levodopa slow or hasten the rate of progression of Parkinson disease? // J. Neurol. – 2005. – Vol. 252 (Suppl. 4). – P. 37–42.
16. Katzenschlager R., Head J., Schrag A. et al. Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD // Neurology. – 2008. – Vol. 71. – P. 474–480.
17. Koller W.C., Hutton J.T., Tolosa E. et al. Immediate-release and controlled-release carbidopa/levodopa in Parkinson's disease // Neurology. – 1999. – Vol. 53. – P. 1012–1019.
18. Kondo T. Levodopa therapy from the neuroprotection viewpoint // J. Neurol. – 2005. – Vol. 252 (Suppl. 4). – P. 32–36.
19. Kurlan R. «Levodopa phobia»: a new iatrogenic cause of disability in Parkinson disease // Neurology. – 2005. – Vol. 64. – P. 923–924.
20. Lees A., Hardy J., Revez T. Parkinson disease // Lancet. – 2009. – Vol. 373. – P. 2055–2066.
21. Lees A.J., Tolosa E., Olanow C.W. Four pioneers of L-dopa treatment: Arvid Carlsson, Oleh Hornykiewicz, George Cotzias, and Melvin Yahr // Mov. Dis. – 2015. – Vol. 30, №1. – P. 19–36.
22. Marras C., Lang A., Krahn M. et al. Quality of life in early Parkinson's disease: impact of dyskinesias and motor fluctuations // Mov. Disord. – 2004. – Vol. 19. – P. 22–28.
23. Metman L.V., Mouradian M.M. Levodopa therapy of Parkinson's disease and associated long-term motor response complications / In: «Parkinson's disease. The treatment options». P.LeWitt, W.Oertel (Eds). – Martin Dunitz, 1999. – P. 117–140.
24. Nutt J.G. Mechanisms of action of dopaminergic drugs in the normal and diseased state. Paris, 2009. – 13<sup>th</sup> International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders.
25. Parkinson Study Group. Pramipexole vs. Levodopa as Initial Treatment for Parkinson's Disease // JAMA. – 2000. – Vol. 284. – P. 1931–1938.
26. Quinn N.P. Classification of fluctuations in patients with Parkinson's disease // Neurology. – 1998. – Vol. 51. – P. 25–29.
27. Rajput A.H. Levodopa prolongs life expectancy and is non-toxic to substantia nigra // Parkinsonism & Related Disorders. – 2001. – Vol. 8. – P. 95–100.
28. Rascol O., Brooks D.J., Korczyn A.D. et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342. – P. 1484–1491.
29. Rinne U.K., Rinne J.O. New Developments in therapy of Parkinson's disease / Ed. A.Agnoli, G.Campanella. – Roma, 1991. – P. 17–21.
30. Schapira A., Emre M., Jenner P. et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease // Eur. J. Neurol. – 2009.[doi10.1111/j.1468-1331/2009.02697.X]
31. Schoenfeld M., Pantelie C.M., Schwartz B. Clinical criteria for the switch of treatment strategies in Parkinson's disease // Clin. Neurol. Neurosurg. – 2003. – Vol. 105. – P. 241–244.
32. Stocchi F., Olanow C.W. Continuous dopaminergic stimulation in early and advanced Parkinson's disease // Neurology. – 2004. – Vol. 62. – P. 23–27.

95%



**Эффективность терапии  
болезни Паркинсона\***

*просто вставить  
нитку в иголку...*



Рег. уд.: П № 012502/01

# ТИДОМЕТ ФОРТЕ

## леводопа/карбидопа

Классический препарат для лечения болезни Паркинсона, входящий в список ДЛО, позволяет надежно контролировать болезнь Паркинсона на протяжении очень длительного периода благодаря комбинации

**Леводопа 250 мг + Карбидопа 25 мг**

\* «Опыт применения комбинации леводопы и карбидопы при болезни Паркинсона». Бойко А.Н., Батышева Т.Т., Минаева Н.Г. Журнал «Врач» 2008; 12: 34-36

**Производитель:**  
ТОРРЕНТ ФАРМАСЬЮТИКАЛС ЛТД., Индия

**Представительство в России:**

Москва, ул. Новочеремушкинская, д. 61, тел.: (495) 258 59 90, факс: (495) 258 59 89

[www.torrentpharma.ru](http://www.torrentpharma.ru)

