

ЛЕВОДОПА: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

М.Р. Нодель, Д.В. Артемьев

Кафедра нервных болезней ММА им. И.М. Сеченова

Контакты: Марина Романовна Нодель nodell_m@yahoo.com

Препараты леводопы являются наиболее эффективными средствами для симптоматического лечения болезни Паркинсона (БП). В статье приведена история разработки препаратов леводопы. Обсуждаются современные представления о влиянии леводопы на прогрессирование БП, развитие осложнений развернутых стадий заболевания (флуктуаций и дискинезий). Приводятся точки зрения об оптимальных сроках назначения препаратов леводопы. Излагаются современные подходы к терапии БП, направленные на стабилизацию показателей концентрации препаратов леводопы в плазме крови и коррекцию флуктуаций и дискинезий.

Ключевые слова: *болезнь Паркинсона, лечение, леводопы*

LEVODOPA: THE PAST, THE PRESENT, AND THE FUTURE

M.R. Nodel, D.V. Artemyev

Department of Nervous Diseases, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Levodopa preparations are the most effective agents for the symptomatic treatment of Parkinson's disease (PD). The paper describes the history of designing levodopa preparations. It discusses the present views of the effects of levodopa on the progression of PD and the development of complications (fluctuations and dyskinesia). The views of the optimum period of using levodopa preparations are given. The current PD therapy approaches to stabilizing the plasma concentrations of levodopa preparations and to correcting fluctuations and dyskinesia are outlined.

Key words: *Parkinson's disease, treatment, levodopa*

Болезнь Паркинсона (БП) — одно из наиболее частых заболеваний центральной нервной системы в пожилом возрасте. Клиническую картину заболевания формируют прежде всего двигательные нарушения в виде снижения двигательной активности (гипокинезии), повышения мышечного тонуса (ригидности) и тремора. На развернутых стадиях болезни присоединяется нарушение поддержания равновесия (постуральная неустойчивость). Помимо двигательных проявлений (синдрома паркинсонизма) отмечаются психические, вегетативные, чувствительные расстройства, нарушения сна и бодрствования.

История создания леводопы

Первое описание синдрома паркинсонизма было опубликовано английским врачом Джеймсом Паркинсоном в 1817 г. Несмотря на это, возможности для разработки эффективной терапии заболевания открылись лишь в 1960 г., когда Н. Ehringer и О. Hornykiewicz выявили биохимический субстрат развития основных двигательных симптомов заболевания — дефицит дофамина в базальных ганглиях головного мозга при БП [1].

Однако дофамин не мог быть использован в качестве лекарственного средства, поскольку он не обладает способностью проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Новая эра в лечении пациентов с БП началась с публикаций сообщений W. Birkmayer и О. Hornykiewicz, а также А. Varbeau в 1961—1962 гг. о терапевтическом эффекте метаболитического предшественника дофамина — леводопы [2]. Первоначально использовались низкие дозы леводопы, что являлось причиной противоречивых данных об эффективности препарата. Но после описания G. Cotzias в 1967 г. яркого и убедительного результата терапии при применении высоких доз леводопы (4—8 г/сут) эффективность препарата при БП больше не вызывала сомнений [3].

Леводопа уменьшает дефицит дофамина в базальных ганглиях в результате преобразования в него под действием ДОФА-декарбоксилазы (ДДК) в пресинаптических окончаниях нигростриарных дофаминовых нейронов. При этом леводопа метаболизируется ДДК не только в мозге, но и на периферии — в печени и слизистой ки-

шечника. Дальнейшее совершенствование препарата было связано с созданием в 70-е годы комбинированных препаратов, содержащих леводопу и ингибитор ДДК — карбидопу или бензеразид. Ингибиторы ДДК тормозят преобразование леводопы в дофамин только на периферии, поскольку в традиционно используемых дозах (до 150 мг в день) не проникают через ГЭБ. Ингибиторы ДДК значительно повышают биодоступность леводопы, что позволяет существенно уменьшить дозы препарата. Помимо этого, сокращение содержания дофамина на периферии способствует меньшему риску возникновения побочных эффектов, связанных со стимуляцией периферических дофаминовых рецепторов (ортостатической гипотензии, тошноты, рвоты). В экспериментальных работах было показано, что бензеразид снижает концентрацию метаболитов леводопы в периферической крови более эффективно, чем эквивалентные дозы карбидопы [4].

Леводопы — золотой стандарт терапии болезни Паркинсона

Общепризнано, что препараты леводопы являются в настоящее время наиболее эффективными средствами для симптоматического лечения БП, так называемым золотым стандартом терапии заболевания [5]. Высокая эффективность леводопы настолько специфична для БП, что служит одним из поддерживающих критериев диагностики заболевания [6]. Внедрение этой группы препаратов в клиническую практику способствовало увеличению продолжительности жизни пациентов за счет улучшения двигательной активности и уменьшения риска возникновения осложнений обездвиженности [7]. Помимо этого, своевременное применение препаратов леводопы в достаточных дозах позволяет значительным образом уменьшить тяжесть основных симптомов заболевания и кардинально улучшить качество жизни больных, страдающих БП.

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 [8]. 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 явля-

ются 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 «истощения» 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) [9].

По наиболее часто приводимым в литературе данным, двигательные флуктуации и дискинезии отмечаются в среднем у 40—50% больных через 4—6 лет терапии леводопой [10]. 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 [11].

Непосредственная роль леводопы в развитии флуктуаций и дискинезий, а также прогрессирования заболевания в целом остается предметом дискуссий. В связи с этим продолжают разрабатываться вопросы тактики терапии БП — уточняются наиболее 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 назначаются несвоевременно или применяются в необоснованно 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.

Причины появления флуктуаций и дискинезий

Согласно современной концепции, основанной на данных экспериментальных и клинических исследований, общим патогенетическим фактором для развития дискинезий и флуктуаций слу-

жит прерывистая стимуляция дофаминовых рецепторов стриатума, обусловленная коротким периодом действия стандартных препаратов леводопы. Как известно, леводопа имеет короткий период полужизни в плазме крови — около 60—90 мин. Преобразованный из леводопы дофамин накапливается в везикулах пресинаптических окончаний дофаминовых нейронов, где и поддерживается его резерв. Именно наличие в пресинаптических окончаниях дофаминовых нейронов резерва дофамина, обеспечивающего постоянный режим активации постсинаптических дофаминовых рецепторов, играет ведущую роль в поддержании продолжительного эффекта леводопы на ранних этапах заболевания [12]. Однако постепенное сокращение количества пресинаптических окончаний дофаминовых нейронов по мере прогрессирования заболевания приводит к нарушению поддержания запаса дофамина и тесной зависимости его уровня в стриатуме от поступления леводопы, т.е. от колебаний концентрации препарата в плазме крови. В результате нерегулярного поступления леводопы в стриатум дофаминовые рецепторы подвергаются интенсивной и кратковременной стимуляции. В экспериментальных работах было показано, что вследствие подобного пульсирующего режима стимуляции рецепторов изменяется характер спонтанной активности нейронов базальных ганглиев, и это способствует формированию флуктуаций и дискинезий [13].

Таким образом, решающими патофизиологическими факторами возникновения флуктуаций и дискинезий являются прогрессирование заболевания с нарушением процессов накопления дофамина в стриатуме и короткий период полужизни леводопы в плазме.

Вопросы влияния леводопы на прогрессирование болезни

Так как возникновение флуктуаций и дискинезий в значительной степени определяется длительностью и тяжестью болезни, то весьма актуален вопрос о влиянии препаратов леводопы на темпы прогрессирования БП. Предположения о токсичности леводопы являлись в недалеком прошлом важным аргументом в пользу максимальной отсрочки начала терапии леводопой. Теоретически окислительное дезаминирование дофамина может сопровождаться образованием свободных радикалов, которые способствуют процессам апоптоза («программированной смерти клеток») и усугублению дегенеративного процесса [14]. Кроме того, токсичность леводопы для дофаминергических нейронов была выявлена в одном экспериментальном исследовании при изучении ее воздействия на изолированную культуру клеток. Однако последующие опыты на лабораторных

животных свидетельствовали в большей степени о возможных нейропротективных свойствах леводопы в отношении дофаминергических нейронов [15]. Это может быть связано с активацией защитных антиоксидантных систем в условиях целостного организма.

Для оценки влияния леводопы на темпы прогрессирования заболевания международной группой по изучению БП было проведено мультицентровое контролируемое исследование [16]. Пациенты с длительностью БП не более 2 лет были случайным образом отнесены к подгруппам, получавшим различные дозы леводопы или плацебо. Для оценки прогрессирования заболевания через 9 мес наблюдения исходные показатели моторных функций (до начала терапии) сопоставлялись с результатами, полученными через 2 нед после отмены леводопы или плацебо. В подгруппе, получавшей плацебо, была отмечена более значительная степень ухудшения двигательных функций (свидетельствующая о прогрессировании БП), чем у пациентов, принимавших малые дозы леводопы. В подгруппе, получавшей 600 мг леводопы в сутки, не было зафиксировано достоверного ухудшения через 2 нед после отмены препарата. Таким образом, результаты данного исследования позволяют сделать заключение об отсутствии отрицательного влияния леводопы на темпы прогрессирования БП.

Оптимальные сроки назначения леводопы

Одним из дискуссионных аспектов тактики терапии БП является вопрос о влиянии сроков начала терапии леводопой на темпы возникновения флуктуаций и дискинезий. Итоги ретроспективного анализа результатов клинических исследований, посвященных данной проблеме, довольно противоречивы. Некоторые работы указывают на более скорое возникновение флуктуаций и дискинезий при раннем начале терапии леводопой [17]. С другой стороны, наши наблюдения, а также данные ряда других исследователей свидетельствуют о более быстром возникновении данных осложнений (иногда уже в первые месяцы и даже недели приема препаратов леводопы) при инициации терапии на поздних стадиях болезни [18, 19].

Для решения вопроса о влиянии сроков назначения препаратов леводопы на частоту возникновения флуктуаций и дискинезий было проведено несколько контролируемых клинических исследований, в ходе которых сопоставлялись эффективность лечения и частота осложнений у пациентов БП, получавших в качестве начальной противопаркинсонической терапии либо агонисты дофаминовых рецепторов, либо стандартные препараты леводопы. По данным 3 исследований (дли-



Сохрани точность движений



леводопа + бенсеразид = 4:1[®]
Мадопар

Золотой стандарт
лечения болезни
Паркинсона



ЗАО «Рох-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
107031 Москва, Трубная площадь, дом 2
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru

тельностью 3—5 лет), в которых сравнивались результаты терапии леводопой и агонистами дофаминовых рецепторов (прамипексолом, ропиниролом, каберголином) в группе пациентов, изначально получавших леводопу, была выявлена более высокая частота дискинезий наряду с лучшим противопаркинсоническим эффектом лечения [20, 21]. Соответственно меньшая частота возникновения дискинезий в результате отсрочки назначения леводопы достигалась ценой более низкой эффективности лечения. Помимо этого, у пациентов, получавших агонисты дофаминовых рецепторов, отмечалась большая частота периферических дофаминергических побочных эффектов терапии (тошнота, ортостатическая гипотензия, галлюцинации).

Результаты приведенных исследований не позволяют однозначно определить сроки начала лечения леводопой у пациентов с БП. Для выработки более точных рекомендаций относительно приоритета того или иного терапевтического подхода требуется проведение дальнейших масштабных клинических исследований, сопоставляющих отдаленные результаты различных методов терапии с учетом комплексной оценки качества жизни пациентов. Сегодня многие специалисты рекомендуют начинать симптоматическое лечение больных молодого и среднего возраста, у которых выше риск развития флуктуаций и дискинезий, с агонистов дофаминовых рецепторов, добавляя препараты леводопы при недостаточном симптоматическом эффекте терапии [13, 22]. Для пациентов пожилого возраста (старше 65—70 лет) и/или при наличии когнитивных и психопатологических нарушений предпочтительна монотерапия препаратами леводопы. Тем не менее некоторые эксперты по БП предлагают в качестве средства первого выбора у больных любого возраста именно леводопу в силу большей эффективности и современных возможностей коррекции возникающих впоследствии двигательных осложнений [5]. Очевидно, что выбор начальной терапии зависит не только от возраста пациента. При определении тактики лечения решающими факторами являются степень тяжести болезни и выраженность нарушений повседневной активности больного. Ретроспективный анализ результатов терапии пациентов на разных стадиях БП показал, что на III стадии по шкале Хен—Яра (при появлении у пациентов постуральных нарушений) эффективность агонистов дофаминовых рецепторов в качестве монотерапии или в сочетании с другими противопаркинсоническими препаратами (амантадином, селегилином) в большинстве случаев недостаточна. Адекватная коррекция симптомов заболевания на данном этапе БП может быть достиг-

нута лишь при комбинированной терапии с препаратами леводопы [23].

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 леводопы — 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 [24, 25]. 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 заболевания.

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 удлинится 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 [26]. Для обеспечения постоянного режима поступления леводопы в плазму крови и оптимизации всасывания препарата пред-

лагается 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» [27].

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.

ЛИТЕРАТУРА

- Ehringer H., Hornykiewicz O. Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system [in German]. *Klin Wochenschr* 1960;38:1236—9.
- Birkmayer W., Hornykiewicz O. The L-3,4-dioxyphenylalanine (DOPA)-effect in Parkinson-akinesia [in German]. *Wien Klin Wochenschr* 1961;73:787—8.
- Cotzias G.C., Van Woert M.H., Schiffer L.M. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N Engl J Med* 1967;276: 374—9.
- Rinne U.K., Molsa P. Levodopa with benserazide or carbidopa in Parkinson disease. *Neurology* 1979;29:1584—9.
- Katzenschlager R., Lees A. Treatment of Parkinson's disease: levodopa as the first choice. *J Neurol* 2002;249(Suppl 2):19—24.
- Hughes A.J., Daniel S.E., Kilford L., Lees A. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181—4.
- Clarke C.E. Does levodopa therapy delay death in Parkinson's disease? A review of the evidence. *Mov Disord* 1995; 10:250—6.
- 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.
- 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.
- Rajput A.H., Fenton M.E., Biridi S. et al. Clinical-pathological study of levodopa complications. *Mov Disord* 2002;17(2):289—96.
- 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.
- Poewe W.H., Wenning G. Levodopa in Parkinson's disease: mechanisms of action and pathophysiology of late failure. In: J. Jancovic, E. Tolosa, editors. *Parkinson's disease and movement disorders*. 3-d ed. New York, Williams&Wilkins; 1998. p. 177—90.
- Olanow C.W. The scientific basis for the current treatment of Parkinson's disease. *Annu Rev Med* 2004;55:41—60.
- Ziv I., Zilkha-Falb R., Offen D. et al. Levodopa induces apoptosis in cultured neuronal cells- a possible accelerator of nigrostriatal degeneration in Parkinson's disease? *Mov Disord* 1997;12: 17—23.
- Pardo B., Mena M.A., Casarejos M.J. et al. Toxic effects of L-DOPA on mesencephalic cell cultures: protection with antioxidants. *Brain Res* 1995;682: 133—43.
- Fahn S., Oakes D., Shoulson I. et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2498—508.
- Rajput A.H., Stern W., Lavery W.H. Chronic low-dose levodopa therapy in Parkinson's disease: an argument for delaying levodopa therapy. *Neurology* 1984;34:991—6.
- Левин О.С. Развитие моторных флуктуаций у больных с различными стадиями болезни Паркинсона. *Атмосфера. Нервные болезни* 2005;(1):10—16.
- Onofrij M., Paci C., Thomas A. Sudden appearance of invalidating dyskinesia-dystonia and off fluctuations after the introduction of levodopa in two dopaminomimetic drug naive patients with stage IV Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65(4):605—6.
- Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1931—8.
- Rascol O., Brooks D., Korczyn A. 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. 056 Study Group. *N Engl J Med* 2000;342: 1484—91.
- Федорова Н.В., Шток В.Н. Стратегия и тактика лечения болезни Паркинсона. *Consilium medicum* 2001;3(5):237—42.
- Schoenfeld M.A., Pantelie C.M., Schwartz B. Clinical criteria for the switch of treatment strategies in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2003;105:241—4.
- 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.
- Нодель М.Р., Яхно Н.Н., Артемьев Д.В. Применение Мадопара ГСС и Мадопара Диспергируемого при болезни Паркинсона. *Неврол журн* 2000;(2):42—6.
- Entacapone improves motor fluctuations in levodopa-treated Parkinson's disease patients. *Parkinson Study Group. Ann Neurol* 1997;42: 747—55.
- Nyholm D., Nilsson Remahl A.I., Dizdar N., et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2005;64:216—23.