

О рациональном применении леводопы при болезни Паркинсона

О.С. Левин

Центр экстрапирамидных заболеваний,
Кафедра неврологии РМАПО, Москва

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, преимущественно связанное с дегенерацией дофаминергических нейронов черной субстанции с образованием в них особых внутриклеточных включений (тельца Леви) и проявляющееся сочетанием гипокинезии с ригидностью, тремором покоя и постуральной неустойчивостью. БП – одно из наиболее частых неврологических заболеваний пожилого возраста: распространенность БП среди лиц старше 65 лет достигает 2–3 %. Согласно популяционным исследованиям, распространенность БП составляет от 120 до 180 на 100 тыс. населения, заболеваемость – от 12 до 20 случаев на 100 тыс. населения в год [1]. В проведенном нами в Солнечногорском районе Московской области популяционном исследовании расчетная распространенность БП составила 139,9 случаев на 100 тыс. населения, а заболеваемость – 16,3 случая на 100 тыс. населения в год [2].

До настоящего времени мы не располагаем препаратом, который бы доказательно замедлял прогрессирование заболевания, т. е. влиял на лежащий в его основе процесс избирательной гибели нейронов. Тем не менее, введение в практику препаратов леводопы около 40 лет назад произвело революцию в лечении этого заболевания, позволив в течение многих лет поддерживать двигательную активность пациентов и за счет этого на годы увеличить продолжительность их жизни. Однако многие практические вопросы, связанные с их применением, остаются не до конца ясными. Более того, пожалуй, нет другого такого препарата, в отношении которого существовало бы такое количество мифов, предрассудков и заблуждений, как в отношении леводопы, что, безусловно, мешает ее рациональному применению.

Как действует леводопы?

Леводопы (L-ДОФА) – непосредственный метаболический предшественник дофамина, который в отличие от него может переноситься через гематоэнцефалический барьер и компенсировать дефицит дофамина в мозге, лежащий в основе многих клинических проявлений БП. Леводопы захватывается окончаниями сохранившихся дофаминергических нигростриарных нейронов и, подвергаясь в них декарбоксилированию, превращается в дофамин, который выделяется в синаптическую щель, поддерживая адекватное функциональное состояние нейронов полосатого тела и других базальных ганглиев [1, 8]. Ошибочны представления, что леводопы тормозит выработку в мозге эндогенного

дофамина – действие леводопы как раз связано с усилением его продукции.

Препараты леводопы как «золотой стандарт» лечения болезни Паркинсона

Препараты леводопы остаются самым эффективным противопаркинсоническим средством, в сравнении с которым оценивается активность всех других средств [9, 10]. Леводопы эффективны в отношении всех основных симптомов БП: гипокинезии, тремора, ригидности [8]. Поскольку препараты леводопы остаются наиболее эффективным лечебным средством на всех стадиях БП, их рано или поздно назначают практически всем больным 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. Соответственно положительная реакция на препараты леводопы – важный критерий диагностики этого заболевания: при резистентности к адекватным дозам леводопы надо думать об иной нозологической форме паркинсонизма [4]. Более того, если не принимать во внимание казуистические случаи, можно утверждать, что если леводопы в адекватной дозе у пациента с паркинсонизмом оказалась неэффективной, то и другие противопаркинсонические средства окажутся неэффективными. Во-вторых, вопреки распространенному заблуждению, что леводопы действует 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, величина лечебного эффекта в течение всех лет применения леводопы остается почти неизменной [22]. Другое дело, что степень функционального улучшения, которое вызывает леводопы, по мере прогрессирования заболевания может снижаться.

Почему по мере прогрессирования заболевания снижается полезность леводопы?

По мере прогрессирования заболевания способность леводопы улучшать состояние пациентов с БП снижается 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 леводопы и могут быть связаны с дисфункцией недофаминергических систем, в т. ч. аксиальные двигательные нарушения (дизартрия, 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 леводопы: появляются колебания двигательной активности (моторные флуктуации) и насильственные движения (дискинезии), которые существенно ограничивают терапевтический ресурс препаратов леводопы [8, 22].

Моторные флуктуации и дискинезии

Первоначально, несмотря на короткий период $T_{1/2}$ леводопы в крови (около 60 минут), ее эффект при трехкратном приеме остается в течение суток стабильным (период «медового месяца»). Но через несколько лет, а иногда и несколько месяцев

Таблица 1. Варианты моторных флуктуаций	
Основные варианты	Краткая характеристика
«Истощение» эффекта дозы леводопы	Снижение продолжительности эффекта разовой дозы леводопы с плавным предсказуемым нарастанием моторных и немоторных симптомов к моменту приема очередной дозы
«Включение» – «выключение»	Резкий переход от состояния относительного благополучия (на фоне действия леводопы) к обездвиженности (внезапное выключение)
Отсроченное «включение»	Увеличение латентного периода начала действия принятой дозы леводопы (обычно более 60 минут)
Отсутствие «включения»	Эпизодическое отсутствие ожидаемого эффекта принятой дозы леводопы
Неравномерное действие леводопы в течение дня	Неодинаковая эффективность равных доз леводопы, принятых в разное время дня
Ухудшение после приема леводопы	Нарастание симптомов паркинсонизма вскоре после принятия очередной дозы леводопы
«Йо-йоинг»	Хаотичные быстрые колебания состояния пациента между избыточной двигательной активностью и обездвиженностью, обычно не имеющие временной связи с приемом леводопы (непредсказуемые «выключения»)

появляются колебания эффекта леводопы в течение дня, которые обозначают как моторные флуктуации (табл. 1). В среднем распространенность моторных флуктуаций среди больных БП увеличивается с каждым годом приема препарата леводопы примерно на 10 % [18].

Помимо двигательных функций происходят колебания и немоторных функций (вегетативных, психических или сенсорных). Более четверти пациентов утверждают, что немоторные флуктуации оказывают на их состояние более неблагоприятное влияние, чем колебания моторных симптомов. Изменение реакции на леводопу проявляется и в снижении порога развития дискинезий, которые могут возникать в различные фазы действия леводопы (табл. 2).

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 значительного числа больных перерастающие в самостоятельную, иногда главную проблему. Можно ли избежать этого осложнения или хотя бы отсрочить его? Чтобы ответить на этот вопрос, целесообразно обсудить механизмы развития флуктуаций и дискинезий.

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 гг. 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 активные формы кислорода, которые могут спровоцировать перекисное окисление липидов, нарушать функционирование дыхательной цепи митохондрий и тем самым способствовать гибели нейронов. Однако доказательств, что данный эффект имеет место *in vivo*, получить не удалось. В условиях целостного организма с его мощными антиоксидантными системами (в т. ч. связанными с глиальными клетками) нейротоксическое действие леводопы 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 и нейротрофическом эффекте терапевтических доз леводопы, хотя и это предположение пока не доказано клинически [23].

Предположению о токсичности препарата противоречит и тот факт, что леводопа повышает продолжительность жизни больных. Не были получены доказательства токсичности препарата и в недавно законченном масштабном исследовании ELLDOPA (Earlier vs Later L-DOPA), 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 недель. По завершению двухнедельного отмывочного периода выяснилось, что степень прироста двигательного дефекта в группах, принимавших леводопу, оказалась ниже, чем в контрольной группе, принимавшей плацебо. Это могло быть связано с тем, что двухнедельный отмывочный период был недостаточен, чтобы нивелировать симптоматический эффект леводопы. Хотя по данным однофотонной эмиссионной томографии (ОФЭКТ) с *вСИТ* (препаратом, связывающимся с нигростриарными 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 нигростриарных окончаний, а с фармакодинамическим эффектом препарата. В любом случае как клинические, так и экспериментальные данные свидетельствуют против токсичности леводопы, возможность которой не может служить основанием для откладывания момента ее назначения [13].

Почему развиваются флуктуации и дискинезии?

Факторы, способствующие развитию моторных флуктуаций и дискинезий, представлены в табл. 3. В ряде исследований показано, что риск флуктуаций и дискинезий увеличивается с повышением давности лечения, принимаемой на данный момент пациентом дозы, а также от кумулятивной (суммарной) дозы леводопы, которую тот 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 пациента. До этого предлагалось ограничиваться назначением иных препаратов (агонистов дофаминовых рецепторов (АДР), амантадина, селегилина, холинолитиков), в определенной степени жертвуя эффективностью терапии. Но в какой мере откладывание назначения леводопы позволяет отсрочить момент развития флуктуаций?

Недавние контролируемые исследования, сравнивавшие вероятность развития флуктуаций и дис-

Таблица 2. Основные варианты лекарственных дискинезий, возникающих при БП	
Тип дискинезии	Клинические проявления
Дискинезии «пика дозы»	Быстрые хореоформные или дистонические движения, обычно более выраженные в верхней половине тела, возникающие на фоне максимального действия принятой дозы леводопы
Дискинезии периода «выключения»	Медленные дистонические, часто болезненные движения, обычно в нижней половине тела, возникающие на фоне ослабления или прекращения действия принятой дозы леводопы
Двухфазные дискинезии	Быстрые размашистые (баллистические) движения, обычно в нижних конечностях, возникающие в период начала и прекращения действия принятой дозы леводопы

кинезий у больных при начале лечения с АДР и препарата леводопы, казалось бы, дали ответ на этот вопрос. При начале лечения с леводопы частота флуктуаций через 2–5 лет была достоверно выше, чем при начале лечения с АДР с последующим подключением препарата леводопы для поддержания необходимого противопаркинсонического эффекта [21, 24]. Однако в исследования 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 три месяца [5].

Таким образом, чем позже назначался препарат леводопы больному с БП, тем быстрее у него развивались моторные флуктуации. Эти результаты подтверждают мнение, что именно прогрессирование заболевания с неуклонной дегенерацией нигростриарных нейронов является решающим фактором развития флуктуаций.

В результате уменьшения нигростриарных 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. Леводопы все в большей степени перерабатывается в дофамин в соседних глиальных и недофаминергических нейронах, в которых содержится ДОФА-декарбоксилаза, но отсутствует механизм, регулирующий секрецию дофамина, что приводит к массивному неконтролируемому высвобождению дофамина вскоре после приема очередной дозы. Вновь синтезированный дофамин проникает в межклеточное пространство и диффундирует в си-

наптические щели. 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, нефизиологическую, что, в свою очередь, изменяет функциональное состояние рецепторного аппарата и стриарных нейронов.

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 95 % нигростриарных нейронов. Таким образом, можно выделить пресинаптические механизмы развития флуктуаций (критическое снижение числа нигростриарных 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 [19].

Поскольку неуклонно идущая 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 бы доказательно приостанавливали или хотя бы замедляли прогрессирование БП.

«Терапевтическое окно» для леводопы

Учитывая несомненную зависимость 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 нейродегенеративного процесса флуктуации и дискинезии развиваются намного быстрее и бывают особенно тяжелыми. Кроме того, из-за высокой 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 целесообразно начинать лечение с АДР, ингибиторов МАО типа В или препаратов амантадина, а в последующем переходить на их комбинацию, если монотерапия одним из указанных средств не приносит адекватного лечебного эффекта. Только при наличии выраженного тремора покоя у молодых лиц 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

Таблица 3. Факторы, способствующие развитию моторных флуктуаций и дискинезий	
Категория	Факторы
Метаболические факторы (имеющие отношение к метаболизму леводопы)	Короткий $T_{1/2}$ леводопы в крови вследствие ее быстрого метаболизма
Ятрогенные факторы (имеющие отношение к особенностям применения леводопы)	Длительность применения леводопы Суточная и кумулятивная (суммарная) доза леводопы Форма назначения леводопы (пульсирующая стимуляция)
Нозогенные факторы (имеющие отношение к заболеванию)	Раннее начало заболевания (до 50 лет) Положительный семейный анамнез Высокая чувствительность к леводопе Длительность заболевания Стадия заболевания

леводопа + бенсеразид = 4 : 1

Мадопар®

золотой стандарт

Контроль проявлений болезни Паркинсона круглые сутки



Индивидуальное лечение
каждого больного

Мадопар 125



для начальной
терапии более
молодых больных

Мадопар 125 -

таблетки быстрого действия



для удобства лечения
больных старшего
возраста;
для более
молодых больных,
продолжающих
работать

Мадопар 125 ГСС



для лечения
предсказуемых
дозозависимых
симптомов

Мадопар 250



для оптимально
гибкого лечения,
требующего титрации
дозы

ВАШ ВЫБОР!



«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Представительство в России
Россия, 125445, г. Москва,
ул. Смольная, 24Д
Бизнес-центр «Меридиан»
Тел.: +7 (495) 258-27-77
Факс: +7 (495) 258-27-71
www.roche.ru

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 начале лечения 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 препаратов 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 не малые дозы, эффективные на ранних стадиях заболевания (150–300 мг/сут), а дозы, близкие к верхнему пределу для больных БП (600–800 мг/сут) [5].

Более того, анализируя результаты крупнейшего 10-летнего сравнительного исследования, в котором одна из групп пациентов начинала лечение с леводопы, а другая – с бромокриптина, А. Lees и соавт. (2001) пришли к выводу, что, хотя у больных, первоначально принимавших бромокриптин, частота дискинезий и в меньшей степени флуктуаций была ниже, чем у больных, сразу же начавших лечение с леводопы, между этими группами не было достоверного различия 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 С. Marras 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 больных [17].

Планируя лечение на длительный срок, нужно принимать во внимание и то, что монотерапия АДР способна обеспечить достаточную компенсацию двигательного дефекта в течение ограниченного времени. Но если на ранней стадии по эффективности АДР приближаются к леводопе, что, возможно, объясняется относительно высоким остаточным уровнем эндогенного дофамина или дегенерационной гиперчувствительностью D2-рецепторов, то по мере прогрессирования БП эффективность АДР падает, и лишь 15–20 % пациентов могут оставаться на монотерапии АДР через 5 лет от начала лечения [7]. В остальных случаях к АДР для поддержания адекватного эффекта необходимо подключать препарат леводопы. Но как только к АДР добавляется препарат леводопы, вероятность развития флуктуаций увеличивается, и в конечном итоге они могут становиться столь же тяжелыми, какими бы они были, если бы АДР никогда не назначались [22].

На основе полученных нами данных можно предположить, что существует своего рода ограниченное во времени «терапевтическое окно» для начала лечения леводопой – 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 бывает нерациональным. В подтверждение этого положения можно привести данные А.Н. Rajput (2001), согласно которым увеличение продолжительности жизни на фоне лечения препаратами леводопы достигается только при относительно раннем ее назначении (на стадии 2,5) [23]. 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 3 стадии (и соответственно латентного периода наступления IV стадии), в то же время длительность 1 и 2, а также 4 и 5 стадий существенно не изменилась [20]. Таким образом, момент открытия «терапевтического окна» можно соотносить именно с началом 3 стадии. Об этом же свидетельствуют и данные М. Schoenfeld и соавт. (2003), которые отметили, что у больных с 1–2,5 стадиями независимо от возраста монотерапия АДР способна обеспечить не менее значимый противопаркинсонический эффект, чем препараты леводопы, тогда как начиная с 3 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 [26].

Тем не менее, представляется, что основным регулятором времени назначения леводопы должна быть не формальная оценка стадии болезни, а степень функционального дефекта и индивидуальная восприимчивость у данного конкретного больного. Если с помощью иных противопаркинсонических средств не удается поддерживать его на адекватном уровне, необходимом, например, для продолжения профессиональной деятельности или сохранения бытовой независимости, следует назначить наиболее эффективный препарат – леводопу.

Когда леводопу должна быть препаратом первого выбора?

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, старше 70 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 и психотическими нарушениями: леводопу более

«бережно» относится к дефектным психическим функциям, тогда как все другие противопаркинсонические препараты гораздо чаще вызывают у этой категории больных состояния спутанности сознания, делирий и другие психотические расстройства. Наконец, препарат леводопы может быть назначен первым (либо в комбинации с АДР), если у пациента среднего возраста успел развиваться выраженный двигательный дефект, затрудняющий его передвижения или лишаящий его трудоспособности, которую пациент в силу социальных причин стремится сохранить. По нашим данным, у больных с более быстрым нарастанием аксиальных двигательных расстройств и когнитивных нарушений в виду более низкой вероятности развития флуктуаций и дискинезий и более благоприятного соотношения эффективности и побочных эффектов целесообразно более раннее начало терапии препаратами леводопы. Следует также отметить, что леводопу является препаратом первого выбора при всех других нозологических формах паркинсонизма, за исключением лекарственного паркинсонизма [4].

Леводопофобия

На практике часто приходится сталкиваться с ситуацией, когда врачи, догматично восприняв принцип отставленного начала терапии леводопой, долго пытаются вести больного на АДР, холинолитике, селегилине или других препаратах, несмотря на явную неэффективность такой комбинации и все более нарастающую обездвиженность больного. Иногда это бывает проявлением особого феномена, свойственного ряду пациентов, который мы в 2001 г. предложили называть леводопофобией [3]. В 2005 г. аналогичный феномен был описан R. Kurlan [15]. Леводопофобия – иррациональное убеждение в особой вредности препаратов леводопы, которых следует всячески избегать. Леводопофобия питается неправильно воспринятой научной информацией (эффект «испорченного телефона»), а зачастую просто невежеством. По нашим наблюдениям, леводопофобия чаще формируется на фоне выраженных аффективных нарушений. Она обрекает пациента на быстрое нарастание двигательного дефекта и инвалидизацию, которые можно было значительно отсрочить при своевременном назначении леводопы.

Как и в какой дозе начинать лечение леводопой?

Лечение лучше начинать со стандартного препарата леводопы, который содержит также ингибитор ДОФА-декарбоксилазы (ДДК): бенсеразид или карбидопу. Поскольку вероятность побочных эффектов, таких как тошнота, рвота, снижение

Информация о препарате

МАДОПАР (Хоффман-Ля Рош Лтд, Швейцария)
Капсулы 125 мг
Таблетки 125 мг; 250 мг

СОСТАВ И ФОРМА ВЫПУСКА

Одна капсула/таблетка содержит леводопы 100 или 200 мг и бенсеразид гидрохлорида 25 или 50 мг соответственно; во флаконах по 100 шт.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Противопаркинсоническое средство. Повышает содержание дофамина в ЦНС (леводопу), ингибирует периферическую дофа-декарбоксилазу (бенсеразид).

ПОКАЗАНИЯ

Все формы паркинсонизма, кроме медикаментозной.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Тяжелые декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой и

эндокринной систем, печени, почек; психозы, тяжелые психоневрозы, закрытоугольная глаукома, беременность, возраст (до полного завершения периода роста – 25 лет).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Анорексия, тошнота, рвота, сердечно-сосудистые нарушения (аритмии, ортостатическая гипотензия), психические расстройства (бессонница, агитация, депрессия), самопроизвольные движения (хореического или атетозного типа), повышение активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы, гемолитическая анемия, умеренная лейкопения и тромбоцитопения.

Разделы: Взаимодействие, Способ применения и дозы, Меры предосторожности – см. в инструкции по применению препарата.

артериального давления и т.д., возможных в начале лечения, зависит от дозы ингибитора ДДК (относительно полное блокирование ДДК происходит лишь при приеме не менее 75 мг ингибитора), для начала лечения целесообразно принимать препараты с более высоким содержанием ингибитора ДДК (с соотношением леводопы и ингибитора ДДК 4:1). В связи с этим оптимальным препаратом для начала лечения является Мадопар 250, содержащий в одной таблетке 200 мг леводопы и 50 мг бенсеразида. Первоначально назначают 1/4 таблетки Мадопара 250 один-два раза в день, через неделю переходят на прием 1/4 таблетки три раза (любой препарат леводопы должен приниматься не менее трех раз в день) [1, 8]. Если эта доза не оказывает достаточного эффекта, ее постепенно увеличивают до половины таблетки три раза, при этом иногда целесообразно перейти на прием препарата леводопы с замедленным высвобождением – Мадопара ГСС (см. ниже) [5].

Анализ нескольких длительных плацебо-контролируемых исследований 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 обстоятельством, 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 назначаемую дозу леводопы. Повышению эффективности небольших доз леводопы может способствовать ее комбинация с АДР, амантадином или ингибитором МАО типа В.

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 (см. ниже). Тем не менее, учитывая выявленную связь флуктуаций с дозой препарата, большинство специалистов рекомендуют назначать препарат в минимальной эффективной дозе, обеспечивающей достаточный в данном конкретном случае уровень двигательной активности, а не в максимально переносимой дозе [8]. При БП, как правило, не имеет смысла превышать дозу леводопы в 800 мг (в комбинации с ингибитором ДДК).

С другой стороны, доза леводопы не должна быть чрезмерно низкой. 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, выявляемое при осмотре, но скорее на тот уровень двигательной активности, который позволяет данному конкретному пациенту сохранить трудовую активность, бытовую независимость 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 никтурии.

Предупреждение флуктуаций и дискинезий с точки зрения концепции постоянной дофаминергической стимуляции

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. В связи с этим поддержание стабильно высокой концентрации леводопы в крови, обеспечивая 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 [11, 27].

В пользу этого свидетельствуют как экспериментальные данные, так и клинические наблюдения, например возможность обратного развития флуктуаций и дискинезий после постоянной в/в и интратеоденальной инфузии леводопы, а также длительной инфузии АДР короткого действия (например, апоморфина или лизурида). Стабильную концентрацию леводопы в крови может обеспечить и комбинация препарата леводопы с ингибитором ДДК и катехол-О-метилтрансферазы (например, энтакапоном) [27].

Применение препаратов леводопы с замедленным (контролируемым) высвобождением (например, Мадопара ГСС или синемета CR) обеспечивает более равномерную концентрацию леводопы в крови, чем стандартные препараты леводопы. Тем не менее, в проведенном 5-летнем контролируемом исследовании сравнение частоты развития моторных флуктуаций и дискинезий на фоне применения леводопы/карбидопы с замедленным высвобождением (синемета CR) и стандартного препарата не выявило существенных различий [14]. В то же время в указанном исследовании синемет CR назначался два раза в день, что может быть недостаточным для поддержания стабильной концентрации леводопы в крови. Кроме того, в группе, принимавшей синемет CR, доза леводопы (даже после поправки на более низкую биодоступность) и уровень повседневной активности больных оказались выше, чем в группе, принимавшей стандартный препарат леводопы. Таким образом, препарат с замедленным (контролируемым) высвобождением может обеспечить более высокий уровень повседневной активности, чем стандартный препарат при том же риске развития флуктуаций. Более того, можно предположить, что, назначая препарат с замедленным высвобождением в более низкой дозе, можно было бы добиться и более низкой частоты развития флуктуаций.

Это предположение могут подтвердить результаты небольшого двойного слепого плацебо-кон-

тролируемого исследования, проведенного U. Rinne (1991) и включавшего 40 больных с ранними стадиями БП [25]. Автором было показано, что к концу двухлетнего периода наблюдения у пациентов, принимавших препарат леводопы/бенсеразида с замедленным высвобождением (Мадопар ГСС) 3–4 раза в день, флуктуации и дискинезии развивались значительно реже, чем у больных, лечившихся стандартным препаратом леводопы [12]. Хотя в последующем более крупном 5-летнем исследовании этот результат не был подтвержден, это могло быть связано с тем, что 2–3-кратный прием препарата с контролируемым высвобождением не обеспечивалет стабильной концентрации леводопы в крови.

Поскольку препараты с замедленным (контролируемым) высвобождением имеют более низкую биодоступность, чем стандартные средства, следует особенно тщательно следить, чтобы пациент принимал их за 40–45 минут до еды, а нарушения моторики желудочно-кишечного тракта своевременно корректировались [12]. Именно в этом случае можно избежать критического снижения уровня леводопы в течение дня. Вместе с тем следует предостеречь от практики назначения частых (более 6 раз) минимальных доз стандартных препаратов леводопы, которые не только не обеспечивают стабильной концентрации леводопы в крови, но и не оказывают необходимого предсказуемого лечебного эффекта. По нашим наблюдениям, вероятность развития флуктуаций выше у больных с более выраженным первоначальным эффектом леводопы. Именно у этой категории пациентов особенно целесообразно применение препаратов с замедленным высвобождением и необходима особая осторожность в отношении наращивания дозы леводопы.

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. 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 / Дисс. 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., Наймушина Т.В., Смоленцева И.Г. Психотические расстройства при болезни Паркинсона. Клинико-нейропсихологическое исследование // Неврологический журнал. 2002. № 5. С. 21–28.

7. Левин О.С., Федорова Н.В., Смоленцева И.Г. Применение агонистов дофаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона // Диагностика и лечение экстрапирамидных заболеваний. М., 2000. С. 48–59.
8. Шток В.Н., Федорова Н.В. Лечение паркинсонизма. М., 1997. 196 с.
9. Шток В.Н., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона // 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.
10. Яхно Н.Н. Современные подходы к лекарственному лечению болезни Паркинсона // Клиническая фармакология и терапия. 1994. № 3–4. С. 92–97.
11. Chase T.N., Engber T.M., Mouradian M.M. Palliative and prophylactic benefits of continuously administered dopaminomimetics in Parkinson's disease // Neurology. 1994. V. 44 (S.I). P. 15–18.
12. 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. V. 93. P. 14–20.
13. Fahn S. Does levodopa slow or hasten the rate of progression of Parkinson disease? // J.Neurol. 2005. V. 252 (S.4). P. 37–42.
14. Koller W.C., Hutton J.T., Tolosa E. et al. Immediate-release and controlled-release carbidopa/levodopa in Parkinson's disease // Neurology. 1999. V. 53. P. 1012–1019.
15. Kurlan R. «Levodopa phobia»: a new iatrogenic cause of disability in Parkinson disease // Neurology. 2005. V. 64. P. 923–924.
16. Lees A. J., Katzenschlager R., Head J. et al. Ten-year follow-up of three different initial treatments in de-novo PD // Neurology. 2001. V. 57. P. 1687–1694.
17. Marras C., Lang A., Kohn M. et al. Quality of life in early Parkinson's disease: impact of dyskinesias and motor fluctuations // Mov. Disord. 2004. V. 19. P. 22–28.
18. McColl C.D., Reardon K.A., Shiff M. et al. Motor response to levodopa and evolution of motor fluctuations in the first decade of treatment of Parkinson's disease // Mov. Disord. 2002. V. 17. P. 1227–1234.
19. Metman L.V., Mouradian M.M. Levodopa therapy of Parkinson's disease and associated long-term motor response complications // P. LeWitt, W.Oertel (eds). Parkinson's disease. The treatment options. Martin Dunitz, 1999. P. 117–140.
20. Muller J., Wenning G.K., Jellinger K. Progression of Hoehn and Yahr stages in parkinsonian disorders: a clinicopathologic study // Neurology. 2000. V. 55. P. 1234–1237.
21. Parkinson Study Group. Pramipexole vs. Levodopa as Initial Treatment for Parkinson's Disease // JAMA. 2000. V. 284. P. 1931–1938.
22. Quinn N.P. Classification of fluctuations in patients with Parkinson's disease // Neurology. 1998. V. 51. S. 25–29.
23. Rajput A.H. Levodopa prolongs life expectancy and is non-toxic to substantia nigra // Parkinsonism & Related Disorders. 2001. V. 8. P. 95–100.
24. 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. V. 342. P. 1484–1491.
25. Rinne U.K., Rinne J.O. New Developments in therapy of Parkinson's disease. Ed. A. Agnoli, G. Campanella. Roma, 1991. P. 17–21.
26. Schoenfeld M.A., Pantelie C.M., Schwartz B. Clinical Surgery and Neurosurgery, 2003. V. 105. P. 241–244.
27. Stocchi F., Olanow C.W. Continuous dopaminergic stimulation in early and advanced Parkinson's disease // Neurology. 2004. V. 62. P. 23–27.