

Резистентность к лечению леводопой больных паркинсонизмом: причины, методология оценки и возможности преодоления

О.С. Левин

Кафедра неврологии РМАПО, Центр экстрапиримидных заболеваний, 125284, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 5

Рассмотрена такая отличительная особенность болезни Паркинсона, как высокая эффективность препаратов леводопы, что позволяет дифференцировать ее от большинства других заболеваний, вызывающих синдром паркинсонизма. Проанализированы факторы, влияющие на эффективность леводопы у пациентов с болезнью Паркинсона, уточнена диагностическая ценность резистентности к леводопе.

Ключевые слова: паркинсонизм, леводопы, резистентность.

Высокая эффективность препаратов леводопы – отличительная особенность болезни Паркинсона (БП), позволяющая дифференцировать ее от большинства других заболеваний, вызывающих синдром паркинсонизма [2, 4, 18, 29]. В то же время больные с БП различаются по реакции на леводопу, поэтому важно проанализировать факторы, влияющие на эффективность леводопы у больных БП, и уточнить диагностическую ценность резистентности к леводопе [5, 30, 35].

КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ЛЕВОДОПЕ

Клинический опыт позволяет выделить следующие варианты резистентности к препаратам леводопы [5]:

1. Первичная резистентность – отсутствие адекватного лечебного эффекта с самого начала применения леводопы.
 - 1.1. Абсолютная первичная резистентность – отсутствие даже минимального эффекта, несмотря на применение адекватных доз леводопы.
 - 1.2. Относительная первичная резистентность – минимальный эффект, не сопровождающийся клинически значимым улучшением повседневной двигательной активности.
2. Вторичная резистентность – утрата первоначально адекватного лечебного эффекта спустя несколько месяцев или лет лечения, не поддающаяся увеличению дозы леводопы.
 - 2.1. Абсолютная вторичная резистентность – утрата эффекта вплоть до полного отсутствия, несмотря на применение адекватной дозы леводопы, отсутствие ухудшения состояния при ее отмене.
 - 2.2. Относительная вторичная резистентность – резкое снижение эффективности леводопы, несмотря на применение адекватной дозы, или ухудшение состояния при кажущейся неэффективности препарата.
3. Псевдорезистентность – кажущаяся неэффективность препарата, обусловленная применением неадекватной дозы или «маскирующаяся» отдельными резистентными к леводопе симптомами (например, депрессией, апатией, дрожанием, постуральными нарушениями, застываниями).

При обследовании 102 больных паркинсонизмом с различными формами резистентности к леводопе первичная (абсолютная или относительная) резистентность выявлена у 72 % больных, вторичная – у 28 %. У 51 % больных с первичной резистентностью диагностированы мультисистемные дегенерации ЦНС (де-

менция с тельцами Леви (ДТЛ) – 19 %, мультисистемная атрофия (МСА) – 13 %, прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП) – 8 %, кортикобазальный синдром (КБС) – 4 %). У остальных больных с первичной резистентностью диагностированы сосудистый паркинсонизм (СП) – 12 %, нормотензивная гидроцефалия (НТГ) – 4 %. У остальных 12 % больных диагностирована БП, причем резистентность у них была обусловлена индивидуально низкой дозой леводопы и преодолена при повышении дозы до 600–1000 мг леводопы в сутки. У 7 % первичная резистентность была обусловлена ошибочной диагностикой паркинсонизма: у 4 % пациентов в конечном итоге был диагностирован дистонический тремор, у 3 % – эссенциальный тремор [5].

У 12 % обследованных больных была выявлена псевдорезистентность к леводопе, связанная с преобладанием в клинической картине дрожания или депрессии, которые удалось скорректировать при добавлении препаратов, действующих на тремор (холинолитика, пропранолола, клоназепама, клозапина), либо антидепрессанта [33, 34].

У 57 % больных с вторичной резистентностью к леводопе также были диагностированы мультисистемные дегенерации ЦНС (чаще всего ДТЛ и МСА). В оставшихся случаях выявившуюся вторичную резистентность удалось преодолеть путем повышения дозы леводопы или добавления агониста дофаминовых рецепторов. Примерно у 10 % пациентов отмечена вторичная псевдорезистентность к леводопе, причем состояние этих пациентов удалось улучшить добавлением препаратов, действующих на тремор (холинолитика, пропранолола, клоназепама, клозапина), или антидепрессанта [8].

Относительная резистентность к леводопе при БП чаще отмечалась у лиц пожилого возраста с более выраженными тремором, аксиальными нарушениями, постуральной неустойчивостью, аффективными и когнитивными нарушениями, более выраженной церебральной атрофией (по данным МРТ) [5, 19].

Таким образом, абсолютная резистентность к леводопе чаще указывает на наличие у больного мультисистемной дегенерации ЦНС, вторичного паркинсонизма, эссенциального или дистонического тремора. Относительная резистентность к леводопе отмечается у части больных с БП и может быть преодолена при коррекции терапии [8, 21, 24].

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ЛЕВОДОПЕ КАК ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПРИЗНАК ПРИ ПАРКИНСОНИЗМЕ

Дофаминергические средства, прежде всего препараты леводопы, являющейся предшественницей дофамина, позволяют оценить функциональное состояние специфических мозговых систем. Положительный эффект на дофаминергические препараты означает, что, во-первых, паркинсонизм связан с поражением nigrostriарных нейронов и, следовательно, дефицитом дофамина в стриатуме, а с другой стороны, что стриарные нейроны, несущие дофаминовые рецепторы, остаются относительно сохранными [1, 25]. Тем

Таблица 1. Оценка эффекта фармакотерапии по динамике показателей шкалы UPDRS

Показатель эффективности леводопы, баллы	Уменьшение оценки по III части UPDRS (в % от исходной величины)
1	1–15
2	16–30
3	31–45
4	46–60
5	61–75
6	76–100

самым оценка эффективности дофаминергических препаратов может вносить вклад в дифференциальную диагностику болезни Паркинсона и других нозологических форм паркинсонизма [3, 6]. Оценка эффективности дофаминергических средств у больных с разными нозологическими формами паркинсонизма может производиться с помощью: 1) острой фармакологической пробы с леводопой, 2) длительного назначения дофаминергических средств (прежде всего препаратов леводопы).

ОСТРАЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОБА С ЛЕВОДОПОЙ

Острая фармакологическая проба с леводопой обычно проводится больным, которые ранее не принимали препараты леводопы или принимали их в малой дозе (не более 300 мг/сут). В последнем случае препарат леводопы отменяется за двое суток до проведения фармакологической пробы. Проба заключается в том, что больному предлагается утром (8–9 часов) натощак принять 200 мг леводопы (1 таблетку комбинированного препарата Мадопар 250, содержащую также 50 мг ингибитора ДОФА-декарбоксилазы бензеразида). Для предупреждения тошноты накануне вечером, за 30 мин. до приема и через три часа после приема Мадопара больной принимает 20 мг домперидона (иногда необходим прием в течение суток). Состояние двигательных функций оценивается с помощью III части UPDRS непосредственно перед приемом препарата, через час и через два часа после его приема.

Проба считается положительной, если через час или два часа после приема препарата оценка по III части UPDRS снижается на 30 % и более. Показатель эффективности может вычисляться на основании изменения оценки по III части UPDRS в процентах от исходного уровня. Полученные данные в процентах могут переводиться в систему условных баллов: максимальная степень улучшения согласно шкале составляет 6 баллов (табл. 1).

При количественной оценке реакции во внимание принимается наилучшая реакция (через час или два). Результаты острой фармакологической пробы, проведенной нами у больных с разными формами паркинсонизма, представлены в табл. 2.

В зависимости от соотношения оценки по III части UPDRS (A) через час (A1) и два часа (A2) выделены следующие типы положительной реакции:

- 1) стойкая реакция (A1 и A2 меньше исходного показателя A0 не менее чем на 30 %, при этом A2 не превышает A1 более чем на 15 %);
- 2) кратковременная (истощающаяся) реакция (A1 < A0 не менее чем на 30 %, A2 > A1 более чем на 15 %).

Через один и два часа после приема леводопы может проводиться также формализованная оценка эффекта с помощью теппинга или определения времени прохождения 10 м [8].

В группе больных с БП положительная реакция в острой фармакологической пробе на леводопу зафиксирована у 82 % больных, причем у большинства больных она была стойкой. Среди больных МСА по-

Таблица 2. Результаты острой фармакологической пробы с леводопой у больных с различными нозологическими формами паркинсонизма

Показатели	БП, n = 22	МСА, n = 10	ПНП, n = 7	СП, n = 9
М/Ж	12/10	3/7	4/3	6/3
Средний возраст, годы	64,5 ± 5,1	60,1 ± 3,7	66,3 ± 6,2	65,9 ± 7,3
Длительность заболевания, годы	2,5 ± 1,9	2,1 ± 1,6	2,0 ± 1,4	2,9 ± 2,3
Стадия по Хен-Яру	2,3 ± 1,6	2,6 ± 0,6	3,1 ± 0,4	3,0 ± 1,2
Средняя оценка по III части UPDRS	26,2 ± 10,2	29,7 ± 12,0	34,5 ± 8,1	31,2 ± 11,5
Количественная оценка реакции	3,8 ± 0,9	1,4 ± 1,2*	0,6 ± 0,7*†	1,0 ± 1,1*
Положительная реакция	18 (82 %)	3 (33 %)*	0*†	1 (11 %)*
Типы реакций:				
стойкая	15 (78 %)	2 (66 %)	–	–
кратковременная	3 (18 %)	1 (34 %)*	–	1

*Различие с БП статистически достоверно (p < 0,05), †различия с МСА статистически достоверны (p < 0,05).

ложительная реакция отмечена у 33 % больных, причем примерно в половине случаев она была относительно стойкой, а в другой трети – кратковременной. Ни у одного больного ПНП мы не отметили положительную реакцию на леводопу. В то же время положительная, хотя и кратковременная реакция отмечена у нескольких больных с СП.

Количественная оценка реакции на леводопу у больных БП была достоверно выше, чем во всех других группах. Кроме того, оценка реакции у больных МСА была выше, чем у больных ПНП. Кратковременная положительная реакция чаще отмечалась при МСА, чем при БП.

Таким образом, положительная реакция в острой фармакологической пробе с леводопой наиболее характерна для БП. Тем не менее, если исходить из предположения, что положительная проба с леводопой свидетельствует в пользу диагноза БП, то этот диагноз не был бы поставлен у 22 % больных с БП, имевших отрицательную реакцию на леводопу, и в то же время был бы ошибочно поставлен у части больных МСА и СП. В связи с этим к результатам острой фармакологической пробы с леводопой следует относиться с осторожностью и оценивать их в контексте других данных [6].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИМИ СРЕДСТВАМИ

Оценка длительной (не менее месяца) терапии препаратами леводопы может проводиться через 1–3 месяца после назначения препарата леводопы (после достижения оптимального эффекта) и оцениваться в баллах (табл. 1). Для оценки зависимости эффективности леводопы от ее дозы может высчитываться индекс эффективности дозы леводопы путем деления показателя степени лечебного эффекта на дозу леводопы в граммах (например, если показатель эффективности – 4 балла, а доза леводопы – 400 мг, то индекс эффективности дозы леводопы составит 10 баллов).

Эффективность ранее начатой терапии лечебного эффекта может проводиться после оптимальной коррекции терапии и оцениваться по трем показателям: 1) по степени лечебного эффекта леводопы; 2) индексу эффективности дозы леводопы; 3) стабильности эффекта леводопы.

Степень лечебного эффекта оценивается в зависимости от динамики показателей шкалы повседневной активности Шваба-Ингланда по 4-балльной шкале (табл. 3) [20].

Для оценки зависимости эффективности леводопы от ее дозы высчитывается индекс эффективности

Сохрани точность движений

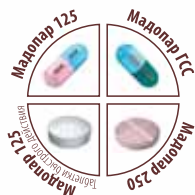
Инструкция по медицинскому применению препарата (в сокращении)*

Мадопар® (Леводopa + бенсеразид)
Противопаркинсоническое средство (дофамина предшественник + декарбоксилазы периферического ингибитор). **Рег. номер:** П N 013122/01; 014068/01; 014069/01; 014074/01.
Лек. формы: Быстродействующие таблетки / диспергируемые / 100 мг+25 мг; капсулы 100 мг+25 мг; таблетки 200 мг+50 мг; капсулы с модифицированным высвобождением (ГСС – гидродинамически сбалансированная система) 100 мг+25 мг. **Показания:** Болезнь Паркинсона.

Синдром «беспокойных ног» (СБН), включая идиопатический СБН, СБН у пациентов с ХПН, находящихся на диализе. Пациентам с дисфагией, акинезией, при феноменах «истощения эффекта однократной дозы», «увеличения латентного периода до наступления эффекта препарата» - быстродействующие таблетки «125». При колебаниях действия леводопы («дискинезии пика» и «феномен конца» дозы, неподвижность ночью) - Мадопар ГСС «125». **Противопоказания:** Гиперчувствительность к леводопе, бенсеразиду или любому компоненту препарата. Декомпенсированные нарушения функции эндокринных органов, печени или

почек (за исключением пациентов с СБН на диализе), ССЗ в стадии декомпенсации, психические заболевания с психотическим компонентом, закрытоугольная глаукома. Не применять в комбинации с неселективными ингибиторами МАО или при сочетании ингибиторов МАО-А и МАО-В. Возраст моложе 25 лет. Беременность и период кормления грудью. Прием женщинами, не использующими контрацепцию. **Способ применения и дозы:** Капсулы проглатывать целиком, не разжевывая. Капсулы ГСС нельзя открывать перед употреблением. Таблетки диспергируемые растворить в 1/4 стакана воды до образования суспензии. Лечение начинать

постепенно, индивидуально подбирая дозы. **Побочное действие:** Случаи гемолитической анемии, тошнота, рвота, зуд, сыпь, аритмии, ажитация, галлюцинации, сонливость. Периодический контроль формулы крови, функции печени и почек. **Условия отпуска:** По рецепту. **Форма выпуска:** По 30 или 100 капсул, таблеток во флаконы коричневого стекла с завинчивающейся крышкой. Флакон с инструкцией помещают в картонную пачку. **Условия хранения:** При t не выше 25°C, в недоступном для детей месте. ***Перед применением следует обязательно ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Мадопар®.**



леводopa + бенсеразид = 4:1
Мадопар®
Золотой стандарт
лечения болезни
Паркинсона

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



Таблица 3. Оценка степени лечебного эффекта препаратов леводопы

Показатель степени лечебного эффекта леводопы, баллы	Критерии
0	Отсутствие значимых изменений
1	Минимальный эффект (уменьшение выраженности некоторых симптомов) без изменения оценки по шкале повседневной активности Шваба-Ингланда
2	Умеренный эффект, оценка по шкале повседневной активности Шваба-Ингланда повышается не более чем на 10 %
3	Выраженный эффект, оценка по шкале повседневной активности Шваба-Ингланда повышается на 20 % и более

Таблица 4. Оценка стабильности лечебного эффекта

Показатель стабильности лечебного эффекта, баллы	Продолжительность стабильного лечебного эффекта, месяцы
1	< 6
2	6–11
3	12–23
4	24–35
5	36–60
6	> 60

дозы леводопы путем деления показателя степени лечебного эффекта на дозу леводопы в граммах. Методика оценки в баллах стабильности эффекта леводопы представлена в табл. 4. Стабильность лечебного эффекта леводопы определяется по данным анамнеза, собранного со слов больных и их родственников, а также медицинской документации [8].

Оценка вновь назначенной терапии леводопой проводится спустя не менее месяца после достижения стабильной дозы леводопы. Начальная доза леводопы обычно составляет 100 мг/сут в два приема. В дальнейшем дозу постепенно увеличивают на 50 мг/сут (не чаще одного раза в пять дней) до достижения оптимального эффекта или возникновения непереносимого побочного эффекта. Эффективная доза леводопы при своевременном начале терапии колеблется от 100 до 600 мг/сут и в среднем составляет около 210 мг [8].

Показатель эффективности терапии у больных БП колеблется от 2 до 5 баллов и в среднем составляет $3,2 \pm 0,5$ балла. Он не зависит от возраста больных, длительности заболевания и тяжести двигательного дефекта, оцениваемого по III части UPDRS. Индекс эффективности дозы леводопы составляет в среднем по группе $15,2 \pm 5,8$.

Оценка длительной терапии леводопой у больных БП с положительной, отрицательной и кратковременной острой фармакологической пробой с леводопой показала, что реакция на длительное назначение леводопы у этих больных существенно не различалась. Это указывает на то, что отрицательная реакция в острой фармакологической пробе с леводопой не всегда предопределяет отсутствие реакции при длительном приеме леводопы.

Эффективность ранее начатой терапии леводопой оценивалась у 50 больных с БП. Длительность приема леводопы колебалась от 4 месяцев до 12 лет и составила в среднем по группе $5,6 \pm 4,8$ лет. Эффективная доза леводопы варьировала от 150 до 800 мг/сут (в среднем $420,5 \pm 160,4$ мг/сут) и позитивно коррелировала с длительностью заболевания). Степень лечебного эффекта леводопы колебалась от 2 до 3 баллов и составила в среднем $2,8 \pm 0,5$ баллов, она не зависела от возраста больных, длительности заболевания, тяжести двигательного дефекта, оцениваемого по III части UPDRS. Индекс эффективности дозы леводопы соста-

вил в среднем по группе $6,7 \pm 0,9$ баллов. Он не коррелировал с возрастом больных, длительностью заболевания, оценкой по III части UPDRS, но был ниже у больных с более выраженными аксиальными нарушениями, когнитивными дефектами. Показатель стабильности лечебного эффекта леводопы составил $3,5 \pm 1,6$ балла, он не коррелировал с возрастом больных, длительностью заболевания, оценкой по III части UPDRS и дозой леводопы. Тенденция к более низкой эффективности леводопы отмечена у больных с более выраженной церебральной атрофией на МРТ [8].

Если даже после назначения средней дозы леводопы (300–450 мг/сут) остаются сомнения в ее эффективности, рекомендуется увеличить дозу препарата в 1,5–2 раза и вновь оценить состояние пациента через месяц. Резистентность к леводопе можно констатировать в отсутствие явного улучшения при приеме леводопы в дозе 600–750 мг/сут или при снижении оценки по UPDRS менее чем на 2 балла [24].

Эффективность вновь назначенной терапии препаратами леводопы проведена у 7 больных ПНП, которым проводилась острая фармакологическая проба с леводопой. Ее результаты во всех случаях были отрицательными. Лечение препаратами леводопы было начато с дозы 100 мг/сут в два приема. В последующем ее постепенно увеличивали один раз в 5–7 дней на 50 мг/сут до достижения эффекта или непереносимых побочных эффектов, максимально до 1500 мг/сут. Если максимальная доза в течение четырех недель оказывалась неэффективной, то дозу постепенно снижали. Положительная реакция отмечена у 29 %. Эффективная доза колебалась от 500–850 мг/сут. Показатель эффективности терапии колебался от 0 до 3 и в целом по группе составил $0,9 \pm 0,8$ балла. Показатель эффективности терапии не зависел от возраста больных, длительности заболевания и тяжести двигательного дефекта, оцениваемого по III части UPDRS. Индекс эффективности дозы леводопы составил в среднем по группе $1,5 \pm 0,9$ балла [8].

Эффективность ранее начатой терапии препаратами леводопы оценивалась у 15 больных ПНП. Доза препарата леводопы в группе колебалась от 400 до 1500 мг и в среднем составила $585,8 \pm 289,5$ мг/сут. Длительность приема колебалась от 6 месяцев до 4 лет и в среднем составила $2,9 \pm 2,0$ года. Препараты леводопы оказывали лечебный эффект у 33 % больных. Степень лечебного эффекта колебалась от 0 до 2 баллов и в среднем по группе составила $0,7 \pm 0,5$ балла. Она не зависела от возраста больных и общей тяжести двигательного дефекта, оцениваемого по III части UPDRS. Положительная реакция на препараты леводопы, как правило, отмечалась лишь в первые два года болезни и чаще отсутствовала при раннем развитии пареза взора вниз и грубой подкорковой астазии. Индекс эффективности дозы леводопы составил $1,2 \pm 0,7$ балла и не коррелировал с какими-либо клиническими показателями. Первоначальный эффект леводопы, как правило, истощался в течение 6–18 месяцев. Показатель стабильности лечебного эффекта составил $1,1 \pm 0,4$ балла; он не коррелировал с возрастом больных, длительностью заболевания, тяжестью двигательного дефекта, оцениваемого по III части UPDRS, и дозой леводопы [8].

Эффективность вновь назначенной терапии препаратами леводопы оценивалась у 10 больных МСА, которым проводилась острая фармакологическая проба с леводопой. В последующем дозу леводопы постепенно увеличивали (не быстрее чем один раз в пять дней) до достижения эффекта или возникновения непереносимых побочных эффектов, максимально до 1500 мг/сут. Положительная реакция отмечена у 50 % больных, в том числе у больных с положительной реакцией в острой пробе, а также у четверти

Таблица 5. Оценка эффективности вновь назначенной терапии препаратами леводопы

Показатели	БП, n = 22	ПНП, n = 7	МСА, n = 10	СП, n = 8
Больные с положительной реакцией, %	100	29*	50*	25* [†]
Эффективная доза, мг	210,8 ± 65,9	590,5 ± 216,3* [†]	428,9 ± 180,6*	418,9 ± 196,5*
Показатель эффективности терапии, баллы	3,2 ± 0,5	0,9 ± 0,8*	1,6 ± 0,5*	1,1 ± 0,6*
Индекс эффективности дозы леводопы	15,2 ± 5,8	1,5 ± 0,9* [†]	3,7 ± 1,3*	2,6 ± 1,3* [†]

*Различие с БП статистически достоверно (p < 0,05), [†]различия с МСА статистически достоверны (p < 0,05).

Таблица 6. Оценка эффективности ранее начатой терапии препаратами леводопы при различных нозологических формах паркинсонизма

Показатели	БП, n = 42	ПНП, n = 15	МСА, n = 20	ДТЛ, n = 22	КБД, n = 4	СП, n = 22
Длительность приема леводопы, лет	5,6 ± 4,8	2,9 ± 2,0	2,5 ± 2,2	3,1 ± 2,6	2,2 ± 1,0	2,8 ± 1,2
Больные с положительной реакцией, %	100	33* ^{††}	55*	65*	43*	22* ^{††}
Средняя доза, мг	420,5 ± 160,4	585,8 ± 289,5	458,8 ± 222,3	406,4 ± 158,4	450,0 ± 220,0	460,5 ± 186,2
Показатель эффективности терапии, баллы	2,8 ± 0,5	0,7 ± 0,5* ^{††}	1,7 ± 0,9*	1,8 ± 1,3*	1,2 ± 0,9*	0,4 ± 0,3* ^{††}
Индекс эффективности дозы леводопы, баллы	6,7 ± 0,9	1,2 ± 0,7* ^{††}	3,7 ± 1,0*	4,5 ± 0,7*	1,5 ± 0,5* [†]	0,9 ± 1,0* ^{††}
Показатель стабильности эффекта леводопы, баллы	3,5 ± 1,6	1,1 ± 0,4* ^{††}	1,8 ± 0,9*	1,8 ± 1,5*	1,4 ± 0,8*	1,3 ± 0,5* ^{††}
Моторные флуктуации, %	52	0	44	46	0	0
Лекарственные дискинезии, %	43	20* ^{††}	67	61	25	0

*Различие с БП статистически достоверно (p < 0,05), [†]различия с МСА статистически достоверны (p < 0,05), ^{††} различия с БДТЛ статистически достоверны (p < 0,05).

больных, у которых острая проба дала отрицательный результат. Эффективная доза леводопы колебалась от 300 до 800 мг/сут и составила в среднем по группе 428,9 ± 180,6 мг. Показатель эффективности терапии леводопой колебался от 0 до 3 и в целом по группе составил 1,6 ± 0,5 баллов. Показатель эффективности терапии не зависел от возраста больных, длительности заболевания и тяжести двигательного дефекта, оцениваемого по III части UPDRS. Индекс эффективности дозы леводопы составил в среднем по группе 3,7 ± 1,3 балла.

Эффективность ранее начатой терапии леводопой у больных с разными формами паркинсонизма представлена в табл. 6.

При МСА доза препарата леводопы колебалась от 200 до 800 мг/сут и в среднем составила 458,8 ± 222,3 мг/сут. Основным ограничителем дозы леводопы была ортостатическая гипотензия, для преодоления которой приходилось прибегать к повышенному потреблению соли и воды, эластичному бинтованию голеней, назначению корректоров (флудрокортизон, 0,1–0,3 мг/сут, мидодрин, 5–10 мг/сут). Препараты леводопы оказывали лечебный эффект у 45 % больных, причем в 10 % случаев он был выраженным (3 балла), в 15 % случаев – умеренным. В 15 % случаев эффект стал очевидным только после отмены леводопы, что привело к ухудшению состояния больного, которое удалось купировать повторным назначением леводопы. Степень лечебного эффекта в среднем по группе составила 1,7 ± 0,9 балла; она не зависела от тяжести двигательного дефекта, возраста больных и длительности заболевания. Однако, как и при ПНП, отмечено, что у больных, реагирующих на препараты леводопы, длительность заболевания ниже, чем у больных, не реагирующих на препараты леводопы. Как и при БП, эффективность леводопы негативно коррелировала с оценкой по шкале аксиальных нарушений. Индекс эффективности дозы леводопы составил 3,7 ± 1,0 балла.

Длительность эффекта была вариабельной: лишь у 15 % эффект сохранялся более трех лет, хотя и в этом случае его эффективность со временем уменьшалась от выраженной до умеренной или минимальной, несмотря на дальнейшее увеличение дозы до 800 мг/сут. Показатель стабильности лечебного эффекта леводопы составил 1,8 ± 0,9 баллов; он не коррелировал с возрастом больных, длительностью заболевания, тяжестью двигательного дефекта, оцениваемого по III части UPDRS, и дозой леводопы.

Эффективность лечения препаратами леводопы оценивалась у 22 больных с ДТЛ. Доза препарата леводопы колебалась от 200 до 800 мг/сут и в среднем со-

ставила 406,4 ± 158,4 мг/сут. Основными ограничителями дозы леводопы были психотические нарушения, прежде всего зрительные галлюцинации, и ортостатическая гипотензия. При назначении соответствующих корректоров (при психотических расстройствах – клозапина, 6,25–50 мг/сут; кветиапина, 25–100 мг/сут, ривастигмина 6–12 мг/сут; галантамина, 16–24 мг/сут; при ортостатической гипотензии – флудрокортизона, 0,1–0,3 мг/сут) появлялась возможность повысить дозу до эффективной. Длительность приема леводопы колебалась от 3 месяцев до 6 лет и в среднем составила 3,1 ± 2,6 лет. Препараты леводопы оказывали лечебный эффект у 65 % больных, в том числе у 15 % больных он был выраженным (3 балла), у 20 % больных – умеренным (2 балла), у 30 % – минимальным [23]. У 35 % больных эффект не отмечен. Показатель лечебного эффекта в среднем по группе составил 1,8 ± 1,3. Показатель стабильности лечебного эффекта – 1,8 ± 1,5 балла. Оба показателя негативно коррелировали с оценкой по шкале аксиальных нарушений и суммарным балом по шкале деменции Матисса, но не зависели от возраста больных и длительности заболевания. Индекс эффективности дозы леводопы составил 4,5 ± 0,7 балла.

Лечение препаратами леводопы оказало лечебный эффект у двоих больных КБД из четырех, при этом в одном случае эффект был умеренным (2 балла), а в другом – минимальным (1 балл). Эффективная доза составила 400 и 750 мг/сут. Средняя доза по группе – 450,0 ± 220,0 мг/сут. Длительность терапии леводопой колебалась от года до трех лет и в среднем составила 2,2 ± 1,0 года. Показатель эффективности терапии колебался от 0 до 2 и в среднем составил 0,7 ± 0,6 балла. Отмечена тенденция к более низкой эффективности препаратов леводопы при выраженной апраксии и синдроме игнорирования левой половины пространства. Индекс эффективности дозы леводопы составил 1,5 ± 0,5 балла. Лечебный эффект леводопы в обоих случаях имел тенденцию к уменьшению. Показатель стабильности эффекта был низким – 1,4 ± 0,8 балла. В одном случае на фоне применения препаратов леводопы отмечено усиление дистонического гиперкинеза, которое регрессировало после снижения его дозы.

Эффективность вновь назначенной терапии препаратами леводопы оценивалась у 8 больных СП, которым проводилась острая фармакологическая проба с леводопой. Лечение препаратами леводопы было начато с дозы 100 мг/сут в два приема. В последующем ее постепенно увеличивали (не быстрее чем один раз в пять дней) до достижения эффекта или непереноси-

мых побочных эффектов, максимально до 1500 мг/сут. Положительная реакция отмечена у двоих из восьми больных (25 %), в том числе у одного больного с положительной реакцией в острой фармакологической пробе и одного больного с отрицательной реакцией в острой пробе. У первого больного была диагностирована мезенцефальная форма СП, у второго – фронтостриарная форма СП. Оценка по III части UPDRS снизилась соответственно на 32 и 24 %. Эффективная доза составила 400 и 750 мг/сут. Средняя доза по группе – $418,9 \pm 196,5$ мг/сут. Показатель эффективности колебался от 0 до 3 и в целом по группе составил $1,1 \pm 0,6$ балла, он не зависел от возраста больных, длительности заболевания и тяжести двигательного дефекта. Индекс эффективности дозы леводопы составил в среднем по группе $2,6 \pm 1,3$ балла [8].

Эффективность ранее начатой терапии леводопой оценивалась у 22 больных с СП. Положительный эффект препаратов леводопы отмечен у пяти (22 %) больных, в том числе у двоих (9 %) – умеренный (2 балла), у троих (13 %) – минимальный (1 балл). Показатель эффективности составил $0,4 \pm 0,3$ балла. Он не коррелировал с возрастом больных и каким-либо клиническим показателем. Эффективная доза колебалась от 300 до 800 мг/сут. Средняя доза по группе составила $460,5 \pm 186,2$ мг/сут. Индекс эффективности дозы леводопы в среднем по группе составил $0,9 \pm 1,0$ балла. Стойкость эффекта была вариабельной – в четырех случаях из пяти он имел тенденцию к истощению в течение 1–2 лет. Показатель стабильности эффекта составил $1,3 \pm 0,5$ балла. Эффективность препаратов леводопы при СП была низкой, что находится в соответствии с данными функциональной нейровизуализации, указывающими на сохранность нигростриарной дофаминергической системы [1].

Таким образом, реакция на дофаминергические средства при различных нозологических формах паркинсонизма имеет свои особенности, что и предопределяет ее дифференциально-диагностический потенциал. Прежде всего, она позволяет дифференцировать БП от мультисистемных дегенераций и вторичного паркинсонизма. Вместе с тем к интерпретации данного признака следует подходить с осторожностью, учитывая, что реакция на дофаминергические средства у части больных с мультисистемными дегенерациями и вторичным паркинсонизмом была положительной [13, 31, 32].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОСТРОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОБЫ С ЛЕВОДОПОЙ

Особую осторожность следует соблюдать при интерпретации острой фармакологической пробы с леводопой, поскольку она дала отрицательные результаты у 18 % больных с БП, 17 % больных с МСА, 14 % больных с СП, 29 % больных с ПНП, у которых при продолжении лечения и применении более высоких доз тот или иной положительный эффект был все же отмечен. Таким образом, острая фармакологическая проба с леводопой далеко не всегда предопределяет результаты длительной терапии дофаминергическими средствами. С другой стороны, обращает внимание, что положительный эффект острой пробы, отмеченный у 33 % больных с МСА и 11 % больных с СП, мог послужить причиной их неправильной интерпретации как БП.

Другой аспект проблемы острой фармакологической пробы связан с тем, что согласно современным алгоритмам лечения паркинсонизма, на ранней стадии БП, особенно в молодом возрасте, применение препаратов леводопы целесообразно не некоторое время отложить, чтобы отсрочить момент развития флуктуаций и дискинезий [9, 10, 12]. В то же время при других нозологических формах паркинсонизма

лечение необходимо начинать с леводопы как с самого эффективного препарата (в этом убеждают и полученные нами данные о наиболее высокой эффективности леводопы на ранних стадиях мультисистемных дегенераций ЦНС. Таким образом, парадокс острой фармакологической пробы с леводопой состоит в том, что больным с положительной реакцией на леводопу, у которых предполагается БП, назначается иной препарат, а больным с отрицательной реакцией на леводопу назначается именно этот препарат. Все это позволяет сделать вывод о том, что острая фармакологическая проба с леводопой нецелесообразна в клинической практике.

При интерпретации реакции на леводопу следует ориентироваться не только на сам факт положительной реакции, но и оценивать ее степень с помощью специальных шкал [13, 14, 22]. Предложенные нами показатели эффективности противопаркинсонических средств, основанные на применении шкалы Шваба-Ингланда, а также индекс эффективности дозы леводопы позволяют объективно подойти к оценке эффективности дофаминергических средств.

Диагностически важное значение при оценке реакции на дофаминергические средства имеет не только степень противопаркинсонического эффекта, но и возможные побочные эффекты. В частности, раннее развитие галлюцинаций и ортостатической гипотензии на фоне применения даже малых доз дофаминергических средств характерно для ДТЛ, усугубление ортостатической гипотензии и возникновение аксиальной дистонии пика дозы может свидетельствовать, как показало наше исследование, в пользу мультисистемной атрофии. В то же время развитие моторных флуктуаций, считавшееся особенно характерным для БП, отмечено нами у значительной части больных МСА и ДТЛ и может служить для дифференциации этой группы заболеваний от ПНП, КБД и СП, при которых флуктуации практически не встречаются [27, 28].

Полученные результаты дают основание выделить три группы заболеваний, вызывающих паркинсонизм. Для первой группы, включающей БП и аутосомно-рецессивный ювенильный паркинсонизм, характерна высокая стойкая эффективность дофаминергических средств с относительно поздним или ранним развитием флуктуаций и дискинезий, что объясняется избирательным вовлечением нигростриарных нейронов.

При заболеваниях второй группы (МСА, ДТЛ, часть случаев нормотензивной гидроцефалии) отмечается менее значительный, парциальный и более кратковременный эффект дофаминергических средств, который может сопровождаться ранним развитием флуктуаций и дискинезий или других побочных эффектов [15, 16]. По нашим наблюдениям, больные именно с этими заболеваниями, опасаясь побочных эффектов, отказываются от приема препаратов леводопы, несмотря на назначения врача («леводопофобия»). Паркинсонизм при этих заболеваниях связан не только с поражением нигростриарной системы, но и других смежных с ней звеньев подкорково-корковых кругов. При заболеваниях третьей группы (ПНП, КБД, СП, токсический паркинсонизм) эффект дофаминергических препаратов, как правило, отсутствует, а если и проявляется, то бывает кратковременным и вызывается приемом высоких доз препаратов. Важнейшей характеристикой этой группы является редкость флуктуаций и дискинезий. Все это свидетельствует о том, что нигростриарная система остается сохранной (СП) либо эффект ее поражения «перекрывается» патологией других систем мозга (ПНП, КБС). Таким образом, комплексная оценка эффективности дофаминергических средств у больных паркинсонизмом при учете клинического контекста может существенно облегчать нозологическую диагностику паркинсонизма.

Литература

1. Бархатова В.П. Нейротрансмиттеры и экстрапирамидная патология. – М.: Медицина, 1988. – 175 с.
2. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. – М.: МЕДпресс, 1999. – С. 416.
3. Левин О.С. Сосудистый паркинсонизм // Неврологический журнал. 1997. № 4. С. 42–51.
4. Левин О.С. Лечение болезни Паркинсона на ранней стадии // В мире лекарств. 2001. № 1. С. 41–47.
5. Левин О.С. Клинико-нейропсихологические и нейровизуализационные аспекты дифференциальной диагностики паркинсонизма / Автореф. дисс.д-ра мед. наук. – М., 2003. –36 с.
6. Левин О.С., Фёдорова Н.В., Шток В.Н. Дифференциальная диагностика паркинсонизма // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003. № 3. С. 54–60.
7. Левин О.С. Развитие моторных флуктуаций у больных с различными стадиями болезни Паркинсона // Атмосфера. Нервные болезни. 2005. № 1. С. 10–16.
8. Литвиненко И.В. Болезнь Паркинсона. – М.: Миклош, 2010.
9. Протокол ведения больных. Болезнь Паркинсона // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2005. № 3. С. 74–166.
10. Шток В.Н., Фёдорова Н.В. Лечение паркинсонизма. – М., 1997. – 196 с.
11. Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С. и др. Экстрапирамидные расстройства. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 606 с.
12. Яхно Н.Н., Хаташвили И.Т. Паркинсонизм: клиника, диагноз и дифференциальный диагноз // ПМЖ. 2002. Т. 8. № 10. С. 418–425.
13. Albanese A., Bonuccelli U., Brefel C., et al. Consensus statement on the role of acute dopaminergic challenge in Parkinson's disease // Mov. Disord. 2001. V. 16. P. 197–201.
14. Burn D.J., Emre M., McKeith I.G., et al. Effects of rivastigmine in patients with and without visual hallucinations in dementia associated with Parkinson's disease // Mov. Disord. 2006. V. 21. P. 1899–1907.
15. Clarke C.E., Davies P. Systemic review of acute levodopa and apomorphine challenge tests in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2000. V. 69. P. 590–594.
16. Clarke C.E. Does levodopa therapy delay death in Parkinson's disease? A review of the evidence // Mov. Disord. 1995. V. 10. P. 250–256.
17. Fahn S., Oakes D., Shoulson I., et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease // N Engl J Med. 2004 351: 2498–508.
18. Fahn S. Medical treatment of Parkinson's disease // J. Neurol. 1998. V. 245 (S. 3). P. 15–24.
19. Hely M.A., Morris J.G., Reid W.G. et al. Sydney multicenter study of Parkinson's disease // Mov. Disord. 2005. V. 20. P. 190–199.
20. Hoehn M.M., Yahr H.D. Parkinsonism: Onset, Progression and mortality // Neurology. 1967. V. 17. P. 427–442.
21. Hughes A.J. Diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1992. V. 55. P. 181–184.
22. Katzschlager R., Lees A.J. Treatment of Parkinson's disease: levodopa as the first choice // J. Neurol. 2002. V. 249 (S. 2). P. 19–24.
23. Kurlan R., Cummings J., Raman R., et al. Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism // Neurology. 2007. V. 68. P. 1356–1363.
24. Lees A., Hardy J., Revesz T. Parkinson's disease // Lancet. 2009; 373: 2055–66.
25. Lees A.J. Drugs for Parkinson's disease // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2002. V. 73. P. 607–610.
26. Litvan I., Bhatia K., Burn D.J. et al. SIC Task force appraisal of clinical diagnostic criteria for parkinsonian disorders // Mov. Disord. 2003. V. 18. P. 467–486.
27. McKeith I.G., Dickson D.W., Lowe J., et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium // Neurology 2005; 65: 1863–1872.
28. Molloy S. A., Rowan E.N., O'Brien J.T., et al. Effect of levodopa on cognitive function in Parkinson's disease with and without dementia and dementia with Lewy bodies // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2006. V. 77. P. 1323–1328.
29. Nutt J.G., Carter J.H., Van Houten L., et al. Short- and long-duration responses to levodopa during the first year of levodopa therapy // Ann. Neurol. 1997. V. 42. P. 349–355.
30. Nutt J.G., Holford N.H.G. The response to levodopa in Parkinson's disease: imposing pharmacological law and order // Ann. Neurol. 1996. V. 39. P. 561–573.
31. Olanow C.W., Stocchi F. Why delaying levodopa is a good treatment strategy in early Parkinson's Disease // Eur. J. Neurol. 2000. V. 7. Suppl. 1. S. 3–8.
32. Olanow C., Watts R., Koller W. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines // Neurology. 2001. V. 56(S. 5). S1–88.
33. Starkstein S.E., Merello M. Psychiatric and cognitive disorders in Parkinson's disease. Cambridge University Press, 2002. – 229 P.
34. Weiner W.J. Initial treatment of Parkinson's disease. Levodopa or dopamine agonists // Arch. Neurol. 2004. V. 61. P. 1966–1969.
35. Williams D.R., Lees A.J. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges // Lancet Neurol. 2009; 8: 270–279.

Resistance to levodopa in parkinsonism patients: causes, methods of evaluation and skills for overcoming

O.S. Levin

Department of Neurology Russian Medical Academy of Postdegree Education

Article discusses such a distinctive feature of Parkinson's disease as the high efficiency of levodopa, which allows to differentiate it from most other diseases that can cause Parkinson's syndrome. Factors influencing the effectiveness of levodopa in patients with Parkinson's disease are presented, as well as diagnostic value of resistance to levodopa.

Key words: Parkinson's disease, levodopa, resistance.