

**А.Ф. ВАСИЛЕНКО, Л.П. СВИРИДОВА**

Челябинская государственная медицинская академия

УДК 616.89

## Сверхчувствительность к леводопе при аутосомно-рецессивном паркинсонизме в молодом возрасте — опыт применения сталево

**Василенко Андрей Федорович**

кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней

454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64, тел. (351) 232-77-63, e-mail: www.chelsma.ru

*Представлен случай сверхчувствительности к леводопе при аутосомно-рецессивном паркинсонизме; применение сталево позволило успешно коррегировать флюктуации.*

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, парадоксальные кинезии, сталево.

**A.F. VASILENKO, L.P. SVIRIDOVA**

Chelyabinsk State Medical Academy

## Hypersensitivity to levodopa in autosomal-recessive parkinsonism in a young age — the experience of stalevo

*The case of hypersensitivity to levodopa in an autosomal recessive parkinsonism was presented; use of Stalevo allowed successfully to correct the fluctuations.*

**Keywords:** Parkinson's disease, paradoxical kinesis, stalevo.

Болезнь Паркинсона (БП) — клинически гетерогенное заболевание. При различных клинических подтипах БП наблюдаются существенные особенности патогенеза, требующие коррекции лечения. Идиопатическая форма БП обусловлена взаимодействием генетических, средовых факторов, процессов старения. Менделевские формы БП и наследственная предрасположенность, известные в настоящее время, могут объяснить 20-30% случаев заболевания [9].

Представляем собственное клиническое наблюдение аутосомно-рецессивного паркинсонизма в молодом возрасте.

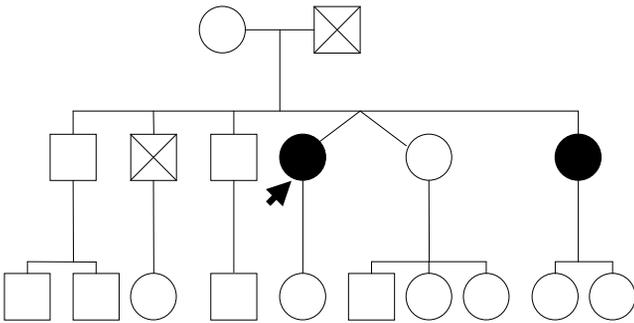
Больная Ч., 44 года. В возрасте 36 лет у нее появилось дрожание обеих рук, замедленность движений, изменился почерк. Была обследована на наличие нарушений обмена меди, несмотря на нормальные результаты в течение года получала лечение купренилом без эффекта. Заболевание неуклонно прогрессировало, через 5 лет появилась постуральная неустойчивость, а через 7 лет после дебюта наблюдалась выраженная акинезия с эпизодами практически полной обездвиженности,

во время которых больная не могла пошевелить ни руками, ни ногами. На этом этапе болезни она получала постоянно проноран по 50 мг 3 раза в сутки, периодически амантадин, небольшой период времени циклодол. Эффект от лечения постепенно снизился.

Из анамнеза жизни: эпизодов необъяснимой сонливости не было, с производственными вредностями дела не имела, черепно-мозговую травму отрицала. По родословной больной Ч., представленной на рис. 1, можно сделать заключение об аутосомно-рецессивном типе наследования заболевания.

При осмотре (8 лет от начала заболевания) выявлялся выраженный синдром паркинсонизма: амимичное лицо, тихая монотонная речь, больная с трудом передвигалась, без сторонней помощи не могла повернуться в постели, присесть. Наблюдалось дрожание покоя, повышение мышечного тонуса по типу «зубчатого колеса». В обеих стопах выявлялась дистония пальцев с их подошвенным сгибанием и варусной деформацией. Сухожильные рефлексы конечностей оживлены,

**Рисунок 1.**  
Родословная больной Ч.



рефлексогенные зоны расширены, патологические рефлексы отсутствовали. Патологии в других системах не установлено.

На фоне выраженной обездвиженности у больной наблюдались парадоксальные кинезии. Легче всего они провоцировались музыкой, причем только определенной, которая вызывала у пациентки положительные эмоции. Под музыку она внезапно начинала вальсировать, легко разворачиваясь вокруг себя на 360 градусов, могла двигаться спиной вперед, размахивала руками. Внезапно во время танца больная вновь замирала, продолжая двигаться вперед вследствие пропульсии, требовалась посторонняя помощь для предотвращения падения. Длительность активных движений составляла от 1,5 до 2 минут.

### Результаты обследования

В общем анализе крови определялась легкая анемия (гемоглобин 119 г/л, эритроциты  $3,7 \times 10^{12}$ ). Стандартное биохимическое исследование крови патологии не выявило. МРТ головного мозга: незначительные атрофические изменения, очагов патологической плотности не обнаружено. При транскраниальной сонографии выявлены гиперденсные зоны в области ножек мозга в проекции черной субстанции с обеих сторон.

Несмотря на явную декомпенсацию на фоне приема агонистов дофаминовых рецепторов, зависимость от посторонней помощи, больная была негативно настроена к приему препаратов леводопы: «сейчас вы опять будете меня уговаривать принимать леводопу». Оказалось, что в данном случае к достаточно распространенной в клинической практике леводопафобии добавлялся еще один аргумент. При подробном расспросе выяснилось, что чувствительность к препарату у больной не просто отчетливая, а слишком высокая. Прием леводопы в дозе 100 мг вызывал двигательное и психомоторное беспокойство, во время эпизодов «включения» больная выполняла большой объем домашней работы, но воспринимала эти эпизоды негативно, как неприятные. Продолжительность периодов включения при приеме стандартных форм препарата была не более часа.

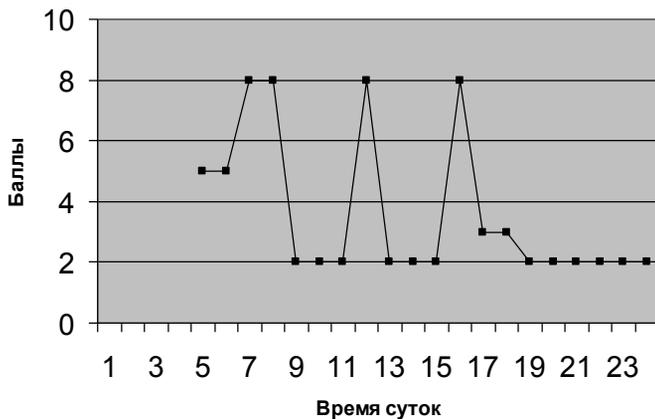
### Диагноз

Болезнь Паркинсона с началом в молодом возрасте, аутосомно-рецессивный тип наследования, смешанная форма, IV стадия по Хен-Яр. Дистония мышц стоп, двигательные флюктуации, парадоксальные кинезии. Сверхчувствительность к леводопе.

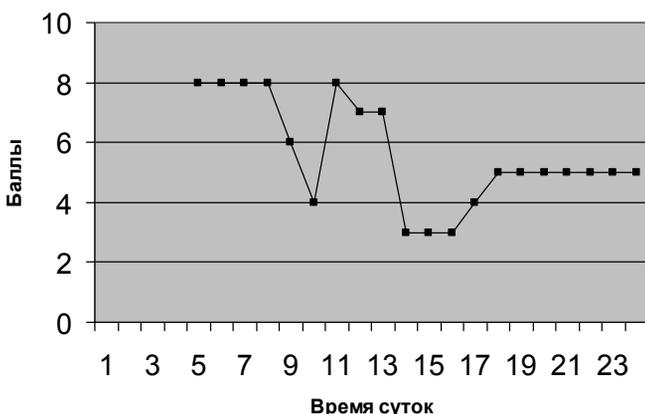
Учитывая стадию заболевания, тяжелую инвалидизацию, больной было показано назначение препаратов леводопы с титрованием дозы до 100 мг 3 раза в сутки. Больной предложено вести дневник самочувствия, оценивая его по 10-балльной шкале, где 0 баллов — очень плохое состояние, 10 — великолепное. Получен ожидаемый эффект с выраженными двигательными флюктуациями. На рис. 2 представлена самооценка на фоне стандартного лечения двухкомпонентным препаратом леводопы (наком 250 мг по ¼ таблетки 3 раза в сутки; проноран 50 мг 1 таблетка 3 раза в сутки). Объективный осмотр подтверждал, что период «включения» у больной продолжался около 2 часов в сутки.

Для достижения более равномерной стимуляции в течение суток дофаминовых рецепторов был проведен одномоментный перевод на трехкомпонентный препарат сталево в дозе 50 мг 3 раза в сутки. При изменении схемы лечения состояние пациентки значительно улучшилось, периоды «включения»

**Рисунок 2.**  
Самооценка состояния больной Ч. 25 июня на фоне лечения леводопой/карбидопой 100 мг 3 раза в сутки, пронораном 50 мг 3 раза в сутки



**Рисунок 3.**  
Самооценка состояния больной Ч. 30 июня на фоне приема сталево 50 мг 3 раза в сутки, пронорана 50 мг 3 раза в сутки





достигли 5 часов в сутки, периоды выключения стали не столь тяжелыми, переносились больной легче (рис. 3).

### Обсуждение

В 2011 г. классификация паркинсонизма была дополнена отдельной рубрикой, где был выделен наследственно-дегенеративный паркинсонизм, что отражает патогенетические и клинические особенности заболевания, а, следовательно, и необходимость коррекции лечения [8].

В клинических исследованиях по-разному трактуется термин «болезнь Паркинсона с ранним началом». Ряд авторов под ранним началом подразумевают возраст появления симптомов болезни до 60 лет. Хотя дефиниции разнятся, общепринятыми считаются следующие возрастные рамки [1, 17]: до 20 лет — ювенильный паркинсонизм, до 40 лет — паркинсонизм молодого возраста (0,9% от всех случаев БП), до 45 лет — паркинсонизм с ранним началом (3,6%). Таким образом, у больной Ч. имеет место паркинсонизм молодого возраста.

БП с аутосомно-рецессивным типом передачи и началом до 40 лет (аутосомно-рецессивный ювенильный паркинсонизм) более чем в 70% случаев развивается вследствие мутации гена PARK2, локализующегося на 6 хромосоме (локус 6q25.2-q27), который кодирует белок паркин [4, 14]. Для паркинсонизма ассоциированного паркинсонизма характерна классическая триада БП, часто наблюдаются дистонии мышц нижних конечностей, гиперрефлексия. Заболевание развивается в возрасте от 20 до 40 лет, прогрессирует медленно, описаны случаи продолжительности болезни более 50 лет. В редких случаях ген может проявиться после 70 лет. Перед возникновением синдрома паркинсонизма может нарушиться поведение, иногда появляются психические расстройства. Наблюдается отчетливая и стойкая ответная реакция на прием леводопы. На фоне лечения этим препаратом часто появляются лекарственные дискинезии. По этой причине рекомендуется использование минимальных доз леводопы. При морфологическом исследовании выявляется потеря нейронов в области черной субстанции, но не обнаруживаются тельца Леви, характерные для идиопатической БП. Для постановки достоверного диагноза необходимо генетическое подтверждение: наличие мутации в обеих аллелях, при гетерозиготном носительстве трактовка результатов затруднена, предполагается действие нескольких факторов.

В настоящее время обнаружено 8 моногенных форм БП, из них 4 передаются по аутосомно-доминантному типу, 4 — по аутосомно-рецессивному: помимо PARK2 это PINK1 (PARK6), DJ-1 (PARK7), ATR13A2 (PARK9). Клинически синдромы, обусловленные мутациями PARK2 и PINK1, неотличимы. Паркин и PINK1 взаимодействуют в процессе митофагии, под этим термином подразумевается удаление поврежденных митохондрий, его нарушение приводит к клеточной гибели, особенно в области черной субстанции.

Особый интерес представляет возможность развития при БП парадоксальных кинезий, которые до сих пор описываются в качестве анекдотических случаев. Внезапные преходящие эпизоды, во время которых пациенты БП способны выполнять активные движения после эмоционального или физического стресса, плохо изучены из-за редкости данного феномена. Наблюдение за больными в условиях военных действий показало, что парадоксальные кинезии развились только у 4% больных исключительно на визуальные стимулы [15]. Напротив, во время землетрясения парадоксальные кинезии зафиксированы у всех 14 опрошенных пациентов [7], причем больные зачастую первыми поднимали тревогу и выносили на себе родственников из разрушенных домов. Высказано предположение, что парадоксальные кинезии при БП возникают только при наличии когнитивного дефекта [16].

Наше наблюдение свидетельствует о возможности развития парадоксальных кинезий на звуковые стимулы. Необычность феномена у наблюдавшейся нами больной заключается в том, что для возникновения активных движений достаточно было лишь незначительного эмоционального стимула. Кроме того, сохранность когнитивной сферы у больной опровергает версию об облигатности психических нарушений для развития парадоксальных кинезий.

Механизм развития парадоксальных кинезий связывают с выбросом норадреналина, компенсаторной активацией мозжечковых связей, использованием резервов подкорковых ганглиев, возможно, они являются общим свойством двигательной системы в норме [6]. Наличие парадоксальных кинезий на небольшой эмоциональный стимул при паркинсонизме, по нашему мнению, является маркером высокой чувствительности к леводопе, отражая возможность восстановления движений при эндогенном выбросе катехоламинов.

Разработка в 90-е годы ингибиторов катехолтетилтрансферазы (КОМТ) позволила изменить фармакокинетику леводопы: увеличить как время ее полувыведения, так и биодоступность. Ингибирование O-метилирования может оказывать эффект при БП несколькими путями. Блокада КОМТ на периферии повышает абсорбцию леводопы за счет снижения ее метаболизма в кишечнике и печени. Ингибирование КОМТ в мозгу пролонгирует действие дофамина, снижая его внутриклеточный метаболизм. Наконец, центральная КОМТ может сохранять доноры метила, такие как S-аденозил метионин.

Энтапон является конкурентным ингибитором периферической КОМТ, ингибирование фермента обратимое, зависит от концентрации препарата в крови. Энтапон быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, пик концентрации в крови наблюдается через 20-50 минут после перорального приема препарата. Назначение энтапона в сочетании с леводопой/карбидопой позволяет увеличить период полувыведения леводопы примерно на 2,25 часа. Комбинированный препарат леводопы/карбидопы/энтапон — сталево был впервые использован в 2003 году [10].

Результатом клинических исследований ингибиторов сталево при БП стало снижение двигательных флюктуаций за счет уменьшения периодов выключения, улучшение показателей по шкале качества жизни [3, 5], коррекция немоторных симптомов [2]. Побочные действия энтапона встречались значительно реже, чем у другого ингибитора КОМТ толькапона, что ограничивает применение последнего [12].

Недавно было проведено исследование с целью изучения возможности раннего назначения трехкомпонентного препарата (леводопы/карбидопы/энтапон) пациентам, не принимавшим до этого леводопу. После 39 недель приема сталево наблюдалось значительно более выраженное улучшение в группе принимавшей трехкомпонентный препарат в сравнении со стандартной терапией без увеличения побочных действий [11].

Побочные действия использования энтапона в первую очередь связаны с повышением биодоступности леводопы: дискинезии, ортостатическая гипотензия, тошнота; к недофаминергическим относятся изменение цвета мочи, диарея, абдоминальные боли.

Таким образом, высокая чувствительность к леводопе, характерная для паркинсонизма с ранним началом, может достигать степени сверхчувствительности и являться причиной леводопафобии. Маркером высокой чувствительности к леводопе может служить наличие парадоксальных кинезий. Препаратом выбора в настоящее время в этой ситуации является сталево.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Иллариошкин С.Н. Паркинсонизм с ранним началом. Атмосфера. — Нервные болезни; 2006;3:14-20.
2. Левин О.С. Иванов А.К., Шиндряева Н.Н. Коррекция немоторных флюктуаций у пациентов с болезнью Паркинсона с помощью комбинированного препарата сталево. — Журн. неврол. и психиатр. 2011;1:38-42.
3. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Могильная В.И. и др. Переход от стандартной формы препаратов л-дофа на сталево (л-дофа/карбидопа/энтакапон) повышает качество жизни пациентов при болезни Паркинсона: результаты открытого клинического исследования. — Журн. неврол. и психиатр. 2009;1:51-54.
4. Чухловин Б.А., Гузева В.И., Чухловина М.Л., Шабалов Н.П. Возрастные аспекты синдрома паркинсонизма. — Педиатрия 2008;6:118-121.
5. Яхно Н.Н., Нодель М.Р., Федорова Н.В. и др. Эффективность и переносимость препарата сталево при болезни Паркинсона. — Неврол. журн. 2007;6:48-52.
6. Ballanger B., Thobois S., Baraduc P. et al. «Paradoxical kinesia» is not a hallmark of Parkinson's disease but a general property of the motor system. *Mov Disord* 2006;9:1490-1495.
7. Bonanni L, Thomas A, Onofri M. Paradoxical kinesia in parkinsonian patients surviving earthquake. *Mov Disord*.2010;25(9):1302-1304.
8. Fahn S., Jankovic J., Hallett M. Principles and practice of movement disorders. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2011.
9. Gasser T., Hardy J., Mizuno Y. Milestones in PD genetics. *Mov Disord* 2011;26(6):1042-1048.
10. Hauser R.A. Levodopa/carbidopa/entacapone (Stalevo). *Neurology* 2004;62 (suppl 1):S64-S71.
11. Hauser R.A., Panisset M., Abbruzzese G. et al. Double-Blind Trial of levodopa/carbidopa/entacapone versus levodopa/carbidopa in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;4:541-550.
12. Lees A.J. Evidence-based efficacy comparison of tolcapone and entacapone as adjunctive therapy in Parkinson's disease. *CNS Neurosci Ther* 2008;14:83-93.
13. Kuoppamaki M., Korpela K., Marttila R. et al. Comparison of pharmacokinetic profile of levodopa throughout the day between levodopa/carbidopa/entacapone and levodopa/carbidopa when administered four or five times daily. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:443-455.
14. Lucking C.B., Durr A., Bonifati V. et al. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *N Engl J Med* 2000;342:1560-1567.
15. Schlesinger I., Erikh I., Yarnitsky D. Paradoxical kinesia at war. *Mov Disord* 2007;22:2394-2397.
16. Schlesinger I. Is cognition key in paradoxical kinesia? *Mov Disord* 2011;26(2):365.
17. Wickremaratchi M. M., Knipe M. D. W., Sastry B.S. D. et. al. The motor phenotype of Parkinson's disease in relation to age at onset. *Mov Disord* 2011;3:457-463.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

### ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ МОГУТ СТАТЬ ПРИЧИНОЙ ПСИХИАТРИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМ

У пациентов с депрессией, беспокойством и психиатрическими заболеваниями часто обнаруживается аномальный уровень гормонов щитовидной железы в крови, и лечение этой проблемы может привести к улучшению настроения, памяти и когнитивной функции. Психиатр North Shore-Long Island Jewish Health System Рассел Джоффе и его коллеги пришли к выводу, что лечение скрытого гипотиреоза, которым страдают около 2% американцев, может облегчить психиатрические проблемы некоторых пациентов и даже предотвратить снижение когнитивных способностей. Множество причин может привести к нарушению функции щитовидной железы, вероятность которого повышается с возрастом. Переизбыток гормонов щитовидной железы ускоряет метаболизм, что может вызывать потливость, сердцебиение, потерю веса и тревожность. Недостаток этих гормонов может стать причиной быстрой утомляемости, набора веса и вялости, а также депрессии, неспособности сконцентрироваться и проблем с памятью. Доктора уже давно спорят о том, что первично — проблемы с щитовидной железой или психиатрические симптомы. По словам доктора Университета Брауна Дженифер Дэвис, пациентам с проблемами щитовидной железы часто ошибочно диагностируют психиатрические заболевания. Некоторые доктора полагают, что пациентов с эмоциональными расстройствами и скрытыми формами гипотиреоза следует лечить, прописывая им гормоны щитовидной железы. Однако эндокринологи спорят о необходимости лечения скрытого гипотиреоза. С одной стороны, такое лечение может повысить нагрузку на сердце и привести к осложнениям при остеопорозе у женщин, отмечает доктор Джоффе. С другой стороны, если заболевание не лечить, это тоже может привести к росту стрессовой нагрузки на сердце и, согласно некоторым исследованиям, повысить риск болезни Альцгеймера и других форм слабоумия.

У женщин проблемы с щитовидной железой возникают с гораздо большей вероятностью, чем у мужчин, особенно после 50 лет, и некоторые специалисты полагают, что нежелание лечить скрытые формы болезни в определенной степени объясняется гендерными мотивами: "Существует ужасное предубеждение против женщин, приходящих к врачу с незначительными жалобами на эмоциональное состояние. Эти жалобы обычно игнорируют или списывают на стресс или беспокойство", — признает доктор Дэвис.

<http://www.medlinks.ru>