



С.П. Московко, Г.С. Московко, Г.С. Руденко,  
Вінницький національний медичний університет  
ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця;  
О.О. Кріпчак, М.О. Кирильчук,  
Львівська обласна клінічна лікарня, м. Львів

## Леводопа-резистентність: феномен чи епіфеномен?

**М**айже шість десятиліть історії відкриття та імплементації у медичну практику леводопи відзначені драматичними змінами поглядів щодо вказаного препарату – його ефективності, безпеки, впливу на якість життя пацієнтів, можливих загроз у майбутньому тощо. Поряд із визнанням леводопи, як найкращого та найефективнішого засобу лікування хвороби Паркінсона (ХП) – «платинового стандарту» в порівнянні з іншими препаратами та засобами протипаркінсонічної терапії [1], накопичуються питання, які інколи ставлять у глухий кут лікарів-практиків, дослідників, а також пацієнтів та доглядаючих за ними осіб.

Одним із таких питань є проблема резистентності до леводопи. При цьому запитання зазвичай формулюють у площині неоднакової реакції на лікування різних симптомів, компонентів складної клінічної картини ХП як моторних, так і немоторних. Власне, істинна резистентність до леводопних препаратів, як і до прямих агоністів дофамінових рецепторів, у визначених, максимально толерантних дозах є одним із ключових критеріїв виключення ідіопатичної ХП в процесі діагностики та диференційної діагностики синдрому паркінсонізму [2].

Сучасні клінічні критерії вимагають задокументованого «драматичного ефекту» терапії леводопою чи іншою допамінергічною терапією; або виразне покращення стану пацієнта внаслідок підвищення інтенсивності терапії чи погіршення через її зниження (> 30% змін, об'єктованих за III частиною уніфікованої шкали оцінки симптомів ХП [UPDRS]) і, як альтернатива, задокументований суб'єктивний звіт пацієнта чи доглядаючих за ним осіб про очевидні та виразні зміни; або недвозначні та виразні «on-off» флуктуації («включення-виключення»), які

повинні включати, принаймні в окремий період, передбачені феномени «виснаження» чи «кінця дози» в процесі лікування [2].

Якщо ці критерії не виконуються, то йдеться про істинну резистентність в сенсі наявності синдрому паркінсонізму у конкретного хворого, і напрям подальшої діагностики змінюється в бік патологій, що мімікують під ХП – мультисистемної атрофії, прогресуючого над'ядерного паралічу, кортико-базальної дегенерації, судинних та токсичних синдромів тощо. При цьому варто пам'ятати, що кожен з них має свою критеріальну, клінічну та нейровізуалізаційну парадигму.

В останньому повному і дуже корисному огляді щодо проблеми резистентності до леводопи [2], який, власне, і ліг в основу цієї публікації, вводиться поняття псевдорезистентності до леводопи. Вказане поняття наголошує на відмінній реакції на лікування різних ознак та симптомів хвороби, що добре відоме широкому загалу лікарів.

У цій роботі ми спробуємо викласти систематичний огляд причин та механізмів даного явища, щоб вітчизняні фахівці могли краще його розуміти, а також спростуємо деякі хибні твердження, які заважають адекватним стратегіям лікування і таким чином зменшують шанси пацієнтів на досягнення максимального результату та підтримки достойного рівня якості життя.

Отже, псевдорезистентність до леводопи чи іншої допамінергічної терапії має різноманітні причини і нюанси у застосуванні вказаного поняття. Неоднорідність реакції різних проявів паркінсонізму і симптомів на певних етапах розвитку синдрому, дозозалежність і природні відмінності окремих клінічних форм ХП, включення та втручання інших механізмів патогенезу (починаючи із синдрому

мальабсорбції, який може визначати грубі відхилення у фармакокінетиці та фармакодинаміці препарату, і закінчуючи зростаючими ознаками дегенерації інших, недофамінергічних медіаторних систем), неадекватність призначення терапії – далеко неповний перелік чинників, що призводять до формування статусу «резистентності» чи «псевдорезистентності».

Найчастішою причиною, особливо на початковому етапі лікування, недостатньої реакції основних симптомів паркінсонізму на прийом леводопи, яка помилково може бути віднесена до феномену резистентності, є проблема з випорожненням шлунку, пасажом препарату в тонкий кишечник, де він всмоктується. Це явище відмічається майже у 70-100% хворих із ХП, хоча і може бути безсимптомним чи олігосимптомним. Здуття та біль в животі, нудота, блювота, втрата апетиту можуть суттєво вплинути на фармакокінетику й обмежити абсорбцію препарату і, відповідно – досягнення цільових рівнів концентрації у плазмі крові. Додатковим фактором у цьому відношенні слугує дієта насичена протейнами, що створює конкурентну затримку на рівні транспортування леводопи. Слід мати на увазі і фармакодинамічні перепони – одночасне вживання препаратів з антидофамінергічною активністю (антипсихотики), в тому числі й з «прихованою».

Для досягнення приблизно порівняльного результату у різних пацієнтів існує доволі широкий спектр індивідуальних дозувань леводопи, але при виникненні вищезгаданих побічних явищ не слід відмовлятися від подальшого нарощування терапії. Стратегії можуть бути різноманітними, але найбільш прийнятна – вживання промоторика та антиеметика домперідону ( $D_2$ -рецепторний антагоніст, який не проходить через гематоенцефалічний бар'єр і не впливає на робочі механізми леводопи), який може усунути проблему «погані переносимості» леводопи і часто драматично змінює ефекти препарату і надає стабільність його дії.

Одночасно з цим необхідно пам'ятати правило «цільової дози» карбідопи (або бенсеразиду) – добова доза периферичного блокатора дофа-декарбоксілази має бути в межах 75-100 мг (для карбідопи), що дозволяє повністю спрямувати леводопу у мозок і досягти максимальної ефективності. При нижчих дозах прийом вказаного засобу не дасть очікуваного клінічного ефекту.

На фармацевтичному ринку України доступним джерелом адекватної дози карбідопи є препарат Легоком ретард, в якому не тільки міститься 50 мг леводопи, але й саме співвідношення з леводопою є найоптимальнішим – 1:4 (1 таблетка 50/200 мг). Введення в курс терапії 1 таблетки вказаного препарату (частіше – на ніч) зменшує вірогідність появи таких небажаних побічних ефектів, як нудота і блювота. Решту дозової дози можна добирати за допомогою звичайної форми випуску препарату (1:10) з тою кратністю прийомів, яку передбачає лікар у конкретного хворого. В будь-якому випадку необхідно поступово довести

індивідуальну дозу до тієї, що продемонструє вищезгаданий «драматичний» ефект леводопи.

Іноколи, зважаючи на деякі ускладнення, виникає необхідність «обходити» шлунково-кишковий шлях введення лікарського засобу – застосування інтрадуоденального гелю леводопи, підшкірні ін'єкції апоморфіну чи нашкірні пластирі з прямими агоністами (ритиготин чи ропінірол).

У випадку, коли розвиток виразних дискінезій вважає необхідному підвищенню дози леводопи для пригнічення інших, добре реагуючих на неї проявів, доцільно буде застосувати амантадини. Однак за допомогою стандартної дози у 200 мг/добу не завжди вдається досягти цілі, тому варто випробувати альтернативні режими дозування: 300 мг/добу і навіть 400 мг/добу.

Ще однією причиною розвитку феномена псевдорезистентності (принаймні, так кваліфікується стан пацієнта з недостатнім клінічним ефектом препарату) може бути «леводопа-фобія». Довгий час існували стійкі уявлення про небезпечність леводопи у тривалій перспективі (можлива стимуляція прискореної нейродегенерації клітин чорної субстанції), злякисний характер леводопи по відношенню до швидкого виникнення різноманітних ускладнень терапії та зниження її ефективності з часом, феномен звикання і навіть фатальна залежність від препарату. На сьогодні не існує достатньої кількості наукових підтверджень цих тверджень, а клінічні прояви ускладнень (феномен «виснаження дози», частіший прийом препарату, порівняно з початковим періодом, дискінезії та болючі дистонії, психотичні розлади тощо) вірогідно значним чином пов'язані з природним прогресуванням процесу та індивідуальними особливостями клінічної форми захворювання, ніж із самим лікуванням леводопою. Відстрочене призначення леводопи, порівняно з її раннім застосуванням, не впливає позитивним чином ні на саму хворобу, ні на розвиток можливих «ускладнень» терапії. Якщо розглядати питання в площині досягнення оптимальної якості життя пацієнта, то стратегія пізнього приєднання леводопи до схеми лікування взагалі не витримує критики, особливо, якщо головним мотиватором є ті чи інші міркування «леводопа-фобічного» ґатунку.

Слід зазначити, що причиною псевдорезистентності може бути й те, що не всі симптоми ХП – моторні та немоторні – дійсно однаково реагують на леводопу. Окремі з них для очевидної клінічної реакції потребують значно більших доз препарату, ніж інші. Тому в певну фазу розвитку хвороби та проведення терапії ці симптоми можуть видаватися резистентними (до поточної дози). Згодом, при планованому підвищенні інтенсивності терапії (наприклад, по відношенню до найбільш добре реагуючої ознаки – брадикінезії), може з'ясуватися, що тремтіння, яке домінувало в клінічній картині та навіть збільшилось на початку лікування, починає потроху щезати, демонструючи періоди повного зникнення або контролю проявів ХП і, нарешті, перестає бути для пацієнта «симптомом номер один». До речі, активізація тремтіння на початку

терапії часто пояснюється тим, що ригідність швидше реагує і на менші дози леводопи та за рахунок «розвантаження» кінцівки й вивільнення її інерційних характеристик, створюються умови для реалізації тремтіння з більшою амплітудою.

Така концепція оцінки здатності окремих симптомів та проявів ХП до реагування на різні дози леводопи є прийнятною, хоча спеціальних досліджень у цьому напрямі ще не проводилось [3]. Однак є припущення, що нерівномірність відгуку може бути пояснена неоднаковим зниженням концентрації дофаміну в різних частинах смугастого тіла у конкретного пацієнта: зниження його в палідумі корелювало з тремтінням у спокої, а зниження дофаміну в стріатумі – з брадிகінезією. Неодноразова чутливість до леводопи (в різних дозах) стріатума та палідума можуть пояснювати цей клінічний феномен.

Хоча тремор здається відносно резистентним у конкретного хворого, поступове додавання і повільне титрування праміпексолу (в дозах до 4,5 мг/добу) може вдало збалансувати кінцевий клінічний результат. Але в цілому слід пам'ятати і переконливо донести до пацієнта, що тремтіння у спокої потребує інколи значно більших доз дофамінергічних препаратів, ніж брадிகінезія чи ригідність.

Також симптомом, який потребує значно більших доз леводопи, є феномен «застигання» («freezing») – раптові зупинки, переважно під час ходи, коли ноги пацієнта начебто прилипають до підлоги, а тіло за інерцією рухається вперед, що може стати причиною непередбачуваних падінь. Було переконливо доведено, що більшість цих феноменів все ж таки добре реагують на підвищення доз леводопи, але в деяких випадках вказаний симптом може бути резистентним під час ходи. Водночас феномени «застигання» практично зникають у руках (зупинки при тестах з ритмічними рухами в кистях, пальцях), але нижня половина тіла продовжує залишатись у «виключеному» стані, який характерний для періодів мінімальної дії препаратів (феномен «on-off»), моторні флуктуації). З нашої точки зору, виявлення такої «дисоціації» між реагуванням феноменів «застигання» у верхній та нижній частинах тіла у конкретного пацієнта свідчить або про наявну коморбідність (судинна мозкова патологія, переважно захворювання мілких судин мозку), або про більш комплексну нейродегенерацію, коли впливає недостатність інших медіаторних систем (холінергічної, норадренергічної та інших).

Автори огляду [3] щодо резистентності леводопи, ставлять слушні запитання: яку дозу препарату слід тестувати для відповіді на питання про істинну чи псевдорезистентність того чи іншого клінічного прояву? І яким чином? Позиція неоднозначна, і це підтверджує наш власний досвід – необхідно відмовлятися від так званого «однократного» тесту на леводопу, коли пацієнту дається 1 таблетка стандартного препарату (250/25 мг леводопи/карбідопи з/без прикриття антиеметиком типу домперидону) і через 1-2 години оцінюється реакція клінічних

проявів. Результати, як правило, важко однозначно оцінити з урахуванням всіх можливих факторів, зокрема і згадуваних проблем з евакуацією їжі зі шлунку. Оптимальною стратегією є поступове титрування леводопи, нарощування доз до 600-800-1000 мг/добу (інколи і більше), з випробуванням у термін 1-3 місяців перед тим як зробити висновки. Критерієм ескалації є толерантність хворого до препарату, а разі потреби вживаються всі заходи для того, щоб її забезпечити. Тільки за таких умов можливо дійти висновку, що ті чи інші симптоми, вочевидь, є резистентними до дофамінергічної терапії.

Клініцисти та дослідники відносять окремі симптоми ХП до категорії леводопа-відповідаючих, леводопа-резистентних чи леводопа-викликаних. Насправді, багато клінічних феноменів (як моторних, так і немоторних) мають одночасно ознаки всіх трьох категорій і проявляються у різних умовах по-різному. Це пояснюється широкою різноманітністю комбінацій поєднання дофамінових та недофамінових механізмів, що лежать в основі розвитку синдрому.

Для прикладу розглянемо проблему з постуральною стабільністю та ходою у пацієнтів з ХП. В одному з досліджень [4] було продемонстровано, що окремі складові, які створюють проблеми з ходою (стабільність при стоянні та при поворотах, в умовах проходження через вузькі проходи та інших, критичних для хворих обставинах), по-різному реагують на прийом леводопи та збільшення її дози. Так, змахи рук при ході та темп-залежні її показники (частота кроків, пікова швидкість та середній час кроку) реагували на леводопу та позитивно змінювались при збільшенні дози. Одночасно з цим, показники динамічної стабільності (час подвійного опору, час стояння та час переносу ноги) були леводопа-резистивними. Крім того, при прийомі леводопи постуральні відхилення та коливання при спокійному стоянні погіршувались у пацієнтів, що мають синдром дискінезій. При пробі з раптовим виведенням пацієнта з рівноваги в умовах застосування леводопи збільшуються коригуючі змахи руками, але ніяк не змінюється можливість використати коригуючі мілкі кроки. Таким чином, автори вказаного дослідження зробили наступні висновки: 1) одночасне залучення трьох категорій компонентів у механізми, за допомогою яких реалізується хода та підтримка динамічної й статичної стабільності; 2) ці механізми не є чисто недофаміновими, як вважалось раніше, і в них є очевидний дофамінергічний внесок. Враховуючи результати вказаних та інших подібних досліджень, виникає питання про необхідність застосовувати більш комплексну терапію щодо таких складних проблем, як хода та стійкість при ХП.

На сьогодні відомо про частковий негативний вплив леводопи на лобні виконавчі функції, можливість планування моторних актів і, передусім – ходи. Вважається, що цей негативний вплив асоційований із розвитком «лобного застигання», однак переважна відповідальність за вказані лобні функції лежить на холінергічному дефіциті. Саме тому

виправданим є комплексне застосування препаратів, що діють у цьому напрямі. Беручи до уваги опубліковані дані і власний практичний досвід, використання інгібіторів ацетилхолінестерази (ривастигмін), може поліпшити функцію ходи, зменшити постуральну нестабільність та частоту падінь у пацієнтів з ХП. В комплекс лікування таких хворих також мають бути включені й нефармакологічні втручання (моторна реабілітація, тренування та відпрацювання безпечних моторних навичок) разом з індивідуалізованою терапією.

Враховуючи те, що на розвиток тремтіння спокою впливають декілька медіаторних механізмів, необхідно детально аналізувати реакції тремору на призначене лікування. Так, тремор спокою асоціюється зі зниженням дофаміну в палідумі, серотоніну в ядрах шва стовбура мозку та активацією норадренергічних механізмів у блакитній плямі («locus coeruleus») [3]. При цьому індивідуальна патофізіологія тремтіння може дуже відрізнятися у різних пацієнтів. Тож, наприклад, у комплексі лікування осіб з вираженою реакцією тремтіння у відповідь на психологічні чинники, які опосередковується переважно через норадренергічні механізми, доцільним буде акцентувати увагу на релаксуючих процедурах, психологічній корекції тощо.

Для когнітивної функції при ХП також описані леводопа-респонсивні, леводопа-резистивні та леводопа-викликані компоненти. Призначення препарату може певним чином порушувати когнітивні спроможності хворого. Так, знижується можливість переключення уваги, просторового орієнтування та зорово-просторового навчання, які пов'язані з норадренергічною та холінергічною супутньою дегенерацією, і здаються леводопа-резистивними або навіть леводопа-викликаними. Цікаво, що ефекти погіршення навчання реверсивні – погіршуються дофамін-зумовлені навички навчання з покаранням, але поліпшуються навички навчання з винагородою. Натомість, позитивний ефект дофамінергічного лікування продемонстрований для тих компонентів, які демонструють когнітивну гнучкість – робоча пам'ять та переключення між видами активності, що переважно базуються на дорзальному фронто-стріарному колі, а за ці ефекти може відповідати нормалізація вмісту дофаміну.

Такий дуалізм впливу леводопи на когнітивну функцію пояснюється гіпотезою відносного

«overdose» – нормалізація дофаміну в ділянках з його дефіцитом і одночасне передозування в місцях, які відносно збережені щодо цього медіатора. Це може призводити до появи схильності пацієнта до компульсивного вибору в зв'язку з порушенням контролю імпульсів у поведінці. Так пояснюються відомі феномени компульсивних розладів у частини осіб, які отримують високі дози прямих агоністів (схильність до азартних ігор, компульсивного шопінгу чи неконтрольованого вживання медикаментів, сортувальної діяльності тощо).

Вказана гіпотеза передбачає поділ пацієнтів на дві підгрупи: 1) з м'яким когнітивним дефіцитом на основі результатів тестів, які відображають фронто-стріарну дисфункцію (робоча пам'ять, тести на планування діяльності) і які позитивно чутливі до дофамінергічних маніпуляцій, але і схильні до феноменів передозування; 2) пацієнти з дефіцитом просторово-візуальної функції та вербальної свободи, плинності мови, які не реагують на дофамінергічні втручання та демонструють швидкий розвиток деменції. В останній підгрупі застосування інгібіторів ацетилхолінтрансферази (ривастигмін) може мати позитивний ефект.

## Висновки

Отже, прискіпливий клінічний аналіз та наполегливість лікаря можуть виключити псевдорезистентність окремих симптомів і значно поліпшити якість лікування. Не потрібно робити висновків поспіхом, адже, принаймні частково, симптоми, які видаються резистентними, можуть згодом зреагувати на прийом леводопи. Для з'ясування можливих патофізіологічних причин та механізмів резистентності, варто застосувати індивідуалізований підхід, оскільки від цього залежить стратегія лікування конкретного пацієнта.

## Література

1. Fahn S. Levodopa: 50 Years of a Revolutionary Drug for Parkinson Disease / S. Fahn, W. Poewe // *Movement Disorders*. – 2015. – Vol. 30 (1). – P. 1-3.
2. MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's disease / R.B. Postuma, D. Berg, M. Stern, W. Poewe et al. // *Movement Disorders*. – 2015. – Vol. 30 (12). – P. 1591-1599.
3. Unmasking levodopa-resistance in Parkinson's Disease / J. Nonnekes, M.H. Timmer, N.M. de Vries, O. Raskol et al. // *Movement Disorders*. – 2016. – Vol. 31 (11). – P. 1602-1609.
4. Levodopa is a double-edged sword for balance and gait in people with Parkinson's disease / C. Curtze, J.G. Nutt, P. Carlson-Kuhta, M. Mancini, F.B. Horak // *Movement Disorders*. – 2015. – Vol. 30 (10). – P. 1361-1370.