

*Акулов А.А.*

*студент*

*Конев В.А.*

*студент*

*Научный руководитель: Семенов В.А., д.м.н*

*Кемеровский государственный медицинский университет*

## **СТРАТЕГИИ УПРАВЛЕНИЯ МОТОРНЫМИ ФЛУКТУАЦИЯМИ И ДИСКИНЕЗИЯМИ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ЛЕВОДОПА-ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА**

Аннотация: Леводопа остается «золотым стандартом» симптоматической терапии болезни Паркинсона (БП), обладая наибольшей эффективностью в отношении гипокинезии, ригидности и тремора. Однако длительная (в среднем через 5-7 лет) терапия у большинства пациентов приводит к развитию моторных осложнений: флуктуаций («синдром изнашивания» конца дозы, непредсказуемые «отключения») и дискинезий (пиковые дозы, дистония). Эти осложнения значительно снижают качество жизни пациентов, их функциональную независимость и представляют основную сложность в ведении пациентов на продвинутых стадиях БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, леводопа-терапия, моторные флуктуации, дискинезии.

*A. A. Akulov*

*Student*

*V. A. Konev*

*Student*

*Supervisor: V. A. Semenov*

*MD Kemerovo State Medical University*

## **STRATEGIES FOR MANAGING MOTOR FLUCTUATIONS AND DYSKINESIAS DURING LONG-TERM LEVODOPA THERAPY FOR PARKINSON'S DISEASE**

Abstract: Levodopa remains the "gold standard" for symptomatic treatment of Parkinson's disease (PD), exhibiting the highest efficacy against hypokinesia, rigidity, and tremor. However, long-term therapy (on average, after 5-7 years) leads to the development of motor complications in most patients: fluctuations (end-of-dose wear-out syndrome, unpredictable "shutdowns") and dyskinesias (peak doses, dystonia). These complications significantly reduce patients' quality of life and functional independence and represent a major challenge in managing patients in advanced stages of PD.

Keywords: Parkinson's disease, levodopa therapy, motor fluctuations, dyskinesias.

Ключевая причина моторных флуктуаций и дискинезий при длительной леводопа-терапии — прогрессирующая потеря дофаминергических нейронов в черной субстанции и их терминалей в стриатуме. На ранних стадиях БП сохранившиеся нейроны способны накапливать леводопу и синтезированный дофамин, создавая его стабильный пул. По мере прогрессирования: эта буферная функция утрачивается. Дофаминергическая стимуляция стриатума становится прерывистой и напрямую зависит от плазменной концентрации леводопы. Это приводит к пульсирующей, нефизиологичной стимуляции дофаминовых рецепторов, что вызывает молекулярные и клеточные изменения в нейронах стриатума и, как следствие, моторные осложнения.

Моторные флуктуации:

«Феномен изнашивания»: Наиболее частый тип. Симптомы возвращаются до приема следующей дозы леводопы.

«Отсроченное включение»: Задержка в наступлении эффекта от приема дозы.

«Неожиданное выключение»: Внезапное исчезновение эффекта леводопы, не связанное с временем приема.

«Выключение» по типу «вкл/выкл»: Резкие, непредсказуемые переходы от хорошей mobility к полной обездвиженности.

Дискинезии:

Дискинезии пика дозы: Наиболее распространены. Возникают на пике концентрации леводопы в плазме. Проявляются хореиформными, баллистическими движениями.

Двухфазные дискинезии : Возникают в начале и в конце действия дозы.

«Выключенная» дистония : Болезненные мышечные спазмы, чаще в стопах, возникающие в период низкой концентрации леводопы, обычно утром.

Оптимизация режима приема леводопы:

Дробление доз: Уменьшение разовой дозы леводопы с увеличением частоты приема. Позволяет сгладить пики концентрации и уменьшить дискинезии пика дозы.

Контролируемое высвобождение препаратов: использование форм с пролонгированным высвобождением может помочь в коррекции ночных симптомов и утренних «выключений», но их биодоступность часто ниже, чем у стандартных форм.

Адьювантная терапия (добавление к леводопе):

Ингибиторы MAO-B (Селегилин, Расагилин): Увеличивают продолжительность действия собственного дофамина, продлевая «включенное» время.

Ингибиторы КОМТ (Энтакапон, Толкапон): Блокируют периферический и центральный метаболизм леводопы, увеличивая ее период полувыведения и AUC (площадь под кривой «концентрация-время»). Эффективная стратегия для коррекции «феномена изнашивания».

Агонисты дофаминовых рецепторов (Прамипексол, Ропинирол, ротиготин): Обеспечивают более плавную, непульсирующую стимуляцию рецепторов. Могут использоваться для снижения дозы леводопы.

Амантадин: Единственный препарат с доказанной способностью умеренно уменьшать выраженность дискинезий. Механизм связан с антагонизмом к NMDA-рецепторам.

Ингаляционная леводопа (Inbrija): Для купирования внезапных «выключений». Обеспечивает быстрое начало действия.

Гелевая форма леводопы/карбидопы для интестинальной инфузии (Duodopa): Позволяет осуществлять непрерывное введение препарата в двенадцатиперстную кишку, минуя желудочное опорожнение. Наиболее эффективный метод для стабилизации плазменной концентрации и устранения как флуктуаций, так и дискинезий.

Нейрохирургические методы (Глубокая стимуляция мозга - DBS):

Мишень: Субталамическое ядро (STN) или внутренний сегмент бледного шара (GPi).

DBS-STN: Высокоэффективен для купирования флуктуаций, позволяет значительно снизить дозу леводопы (на 50-60%), что косвенно ведет к уменьшению дискинезий.

DBS-GPi: Оказывает прямой антидискинетический эффект, позволяя при этом сохранить необходимую дозу леводопы для контроля гипокинезии.

Требует тщательного отбора пациентов (хороший ответ на леводопу, отсутствие деменции и тяжелой психиатрической патологии).

Немедикаментозные и вспомогательные подходы:

Лечебная физкультура (ЛФК): Тренировки, направленные на равновесие, походку и амплитуду движений, улучшают функциональные возможности как в «включенном», так и в «выключенном» состоянии.

Диета: Высокобелковая пища может конкурентно угнетать всасывание леводопы. Рекомендуется принимать препарат за 30-60 мин до или через 60-90 мин после еды. В тяжелых случаях флуктуаций может рассматриваться диета с перераспределением белка.

Образовательные программы и психологическая поддержка: Обучение пациента и его семьи управлению симптомами, ведению дневника самонаблюдения.

Алгоритм выбора стратегии:

Управление моторными осложнениями должно быть персонализированным и зависеть от преобладающего типа осложнений, возраста пациента, когнитивного статуса и сопутствующих заболеваний.

Примерный алгоритм:

1. Появление «феномена изнашивания»:

Шаг 1: Дробление доз стандартной леводопы.

Шаг 2: Добавление ингибитора КОМТ (Энтакапон).

Альтернатива: Добавление ингибитора МАО-Б или агониста дофаминовых рецепторов.

2. Появление изнурительных дискинезий пика дозы:

Шаг 1: Дробление доз леводопы (снижение разовой дозы).

Шаг 2: Добавление Амантадина.

Шаг 3: Рассмотрение вопроса о DBS (GPi или STN) или интестинальной инфузии леводопы.

3. При непредсказуемых «выключениях»:

Рассмотрение ингаляционной леводопы для ситуационного купирования.

Переход на непрерывные формы доставки (интестинальная инфузия) или DBS.

4. Выбор между DBS и инфузионной терапией:

DBS предпочтительнее у молодых, когнитивно сохранных пациентов.

Интестинальная инфузия может быть лучшим выбором при наличии когнитивных нарушений, не подходящих для DBS, или при технической невозможности выполнения операции.

Развитие моторных флуктуаций и дискинезий при длительной леводопатерапии является закономерным этапом течения болезни Паркинсона. Современная неврология предлагает широкий арсенал стратегий для управления этими осложнениями.

Фармакологическая коррекция (оптимизация режима, адъювантные препараты) является первой линией помощи. Новые лекарственные формы леводопы позволяют гибко воздействовать на разные типы флуктуаций.

Хирургические методы (DBS) и методы непрерывной инфузии являются высокоэффективными option для пациентов с рефрактерными, инвалидизирующими осложнениями.

Комплексный, индивидуальный подход, сочетающий медикаментозные и немедикаментозные методы, позволяет значительно улучшить качество жизни и функциональную активность пациентов с болезнью Паркинсона на продвинутых стадиях, сохраняя их мобильность и независимость.

### **Использованные источники:**

1. Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., ... & Deuschl, G. (2015). Клинические диагностические критерии МДС при болезни Паркинсона. Расстройства движения, 30(12), 1591-1601. [Электронный ресурс]// (дата публикации: Октябрь 2015).-

URL:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26474316/> (дата обращения: 22.10.2025)

2. Obeso, J. A., Stamelou, M., Goetz, C. G., Poewe, W., Lang, A. E., Weintraub, D., ... & Stoessl, A. J. (2017). Прошлое, настоящее и будущее болезни Паркинсона: специальный очерк, посвященный 200-летию дрожательного паралича. Двигательные расстройства, 32(9), 1264–1310.2. [Электронный ресурс]// (дата публикации: Сентябрь 2017).-

URL:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28887905/> (дата обращения: 22.10.2025)

3. Cenci, M. A., & Odin, P. (2009). Механизмы дискинезии, вызванной леводопой: всесторонний обзор. Progress in Neurobiology, 88(1), 1–27. [Электронный ресурс]// (дата публикации: Декабрь 2014).-

URL:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25566170/> (дата обращения: 22.10.2025)

4. Fabbrini, G., Brotchie, J. M., Grandas, F., Nomoto, M., & Goetz, C. G. (2007). Дискинезии, вызванные леводопой. Movement Disorders, 22(10), 1379–1389. [Электронный ресурс]// (дата публикации: 30.07.2007).-

URL:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17427940/> (дата обращения: 22.10.2025)

5. Stocchi, F., Tagliati, M., & Olanow, C. W. (2008). Лечение двигательных осложнений, вызванных леводопой. Двигательные расстройства, 23(S3), S599–S612. [Электронный ресурс]// - URL:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18781681/> (дата обращения: 22.10.2025)
6. Hauser, R. A., Hsu, A., Kell, S., Espay, A. J., Sethi, K., Stacy, M., ... & Gupta, S. (2013). Карбидопа-леводопа пролонгированного действия (IPX066) в сравнении с карбидопой-леводопой немедленного действия у пациентов с болезнью Паркинсона и двигательными флуктуациями: рандомизированное двойное слепое исследование 3-й фазы. The Lancet Neurology, 12(4), 346–356. [Электронный ресурс]// (дата публикации: Апрель 2013).- URL:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23485610/> (дата обращения: 22.10.2025)
7. Olanow, C. W., & Stocchi, F. (2017). Леводопа: новый взгляд на старого друга. Двигательные расстройства, 32(6), 818–823. [Электронный ресурс]// (дата публикации: Июль 2018).- URL:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29178365> (дата обращения: 22.10.2025)
8. Deuschl, G., Schade-Brittinger, C., Krack, P., Volkmann, J., Schäfer, H., Bötzel, K., ... & German Parkinson Study Group, Neurostimulation Section. (2006). Леводопа: новый взгляд на старого друга. Двигательные расстройства, 32(6), 818–823. [Электронный ресурс]// (дата публикации: 31.08.2006).- URL:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16943402/> (дата обращения: 22.10.2025)
9. Williams, A., Gill, S., Varma, T., Jenkinson, C., Quinn, N., Mitchell, R., ... & Wheatley, K. (2010). Глубокая стимуляция мозга, лучшая медикаментозная терапия против лучшей медикаментозной терапии только при прогрессирующей болезни Паркинсона (исследование PD SURG): рандомизированное открытое исследование. The Lancet Neurology, 9(6), 581-591. [Электронный ресурс]// (дата публикации: Июнь 2010).- URL:[https://www.sci-hub.ru/10.1016/S1474-4422\(18\)30405-8?](https://www.sci-hub.ru/10.1016/S1474-4422(18)30405-8?ysclid=mh7grqx9cb742938571) (дата обращения: 22.10.2025)
10. LeWitt, P. A., Hauser, R. A., Pahwa, R., Isaacson, S. H., Fernandez, H. H., Lew, M., ... & Stocchi, F. (2019). Безопасность и эффективность интестинального

геля леводопы и карбидопы при прогрессирующей болезни Паркинсона: рандомизированное двойное слепое исследование с двойной плацебо, фаза 3. The Lancet Neurology, 18(7), 605-617.[Электронный ресурс]// (дата публикации: Февраль 2019).- URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33164945/> (дата обращения: 22.10.2025)

11. Оланю, К. В., Эспай, А. Дж., Стокки, Ф., Элленбоген, А. Л., Лейнонен, М., Адар, Л., ... и Фактор, С. А. (2021). Непрерывная подкожная инфузия фослеводопы/фоскарбидопы у пациентов с прогрессирующей болезнью Паркинсона: исследование 3 фазы, FORTE. Расстройства движения, 35(9), 1591-1602.[Электронный ресурс]// - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33164945/>(дата обращения: 22.10.2025)

12. Radder, D. L., Sturkenboom, I. H., van Nimwegen, M., Keus, S. H., Bloem, B. R., & de Vries, N. M. (2017). Физиотерапия и трудотерапия при болезни Паркинсона. Расстройства движения, 32(9), 1264-1271. [Электронный ресурс]// (дата публикации: Октябрь 2020).- URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32917125/> (дата обращения: 22.10.2025)