

Разбор клинического случая с болезнью Паркинсона

Н.В. Федорова

Кафедра неврологии РМАПО, Центр экстрапирамидных заболеваний МЗ СР РФ

«Золотым стандартом» терапии болезни Паркинсона (БП) на протяжении многих десятилетий остаётся леводопа, наиболее эффективное противопаркинсоническое средство. Все больные БП рано или поздно нуждаются в назначении леводопы.

Внедрение леводопы в практику привело к уменьшению смертности и росту продолжительности жизни больных БП. С момента появления леводопы ожидаемая продолжительность жизни пациентов БП удвоилась и достигла в среднем 20 лет, при этом увеличение выживаемости больных становится более очевидным, если терапия начинается на более ранних стадиях заболевания (до достижения 2,5 баллов по шкале Хен и Яра). Препараты леводопы эффективны у большинства больных; обеспечивают контроль трёх основных симптомов: ригидности, гипокинезии, тремора; значительно улучшают показатели повседневной активности и качества жизни; увеличивают продолжительность жизни и выживаемость пациентов с БП; хорошо переносятся в большинстве случаев.

В течение последних нескольких десятилетий для лечения больных БП начали применяться *двухкомпонентные* препараты, содержащие леводопу и ингибитор периферической ДОФА-декарбоксилазы (ДДК), вызывающий торможение периферического декарбоксилирования леводопы. В качестве ингибиторов ДДК применяются бенсеразид и карбидопа. Добавление ингибиторов ДДК позволило в несколько раз увеличить биодоступность леводопы и уменьшить число периферических побочных эффектов. В настоящее время используются *стандартные формы* с коротким периодом полувыведения леводопы, *быстрорастворимые и пролонгированные формы* с постепенным высвобождением леводопы в желудке. С 2003 г. для лечения БП применяется трёхкомпонентный препарат Сталево, содержащий леводопу, карбидопу и ингибитор катехол-О-метилтрансферазы энтакапон (табл. 1).

Основными факторами, влияющими на сроки назначения леводопы, являются степень тяжести заболевания, необходимость сохранения профессиональной деятельности, бытовых навыков и самообслуживания у больных БП.

В последние годы опубликованы работы в поддержку более раннего назначения леводопы, в настоящее время проводятся клинические исследования, результаты которых, вероятно, подтвердят целесообразность более ранних сроков начала те-

рапии препаратами леводопы. У большинства пациентов, получающих препараты леводопы на ранних стадиях, отмечается «драматический эффект» терапии. Однако после периода так называемого «медового месяца» лечения БП, продолжительность которого, по новым данным, составляет всего лишь 2 года, у большинства пациентов появляется нестабильность контроля симптомов заболевания. Например, больные могут обнаружить, что симптомы болезни Паркинсона начинают возвращаться или становятся более выраженными до того, как им необходимо принять следующую дозу, или они начинают более чётко ощущать эффект препаратов леводопы. Подобное более раннее возвращение или ухудшение симптомов заболевания относится к ранним флуктуациям, или феномену «истощения дозы».

Клинические проявления феномена «истощения дозы» могут отличаться у разных пациентов и могут включать в себя возвращение как *моторных* симптомов (тремор, мышечная ригидность и гипокинезия), так и *немоторных* симптомов (страх, тревога, изменения настроения, гипергидроз, болевые ощущения, мышечные спазмы).

Согласно современным подходам к диагностике и лечению болезни Паркинсона, выявление первых признаков ранних флуктуаций и их своевременная коррекция улучшают повседневную активность и качество жизни больных и способствуют улучшению долгосрочных перспектив фармакотерапии.

Основными причинами развития флуктуаций являются колебания концентрации леводопы в плазме крови из-за короткого периода полувыведения в составе 2-компонентных препаратов (леводопа/ингибитор ДДК), что, в свою очередь, ассоциируется с пульсирующей нефизиологической стимуляцией дофаминовых рецепторов.

К основным недостаткам двухкомпонентных препаратов леводопы с ингибиторами ДДК относятся: *низкая биодоступность; нерегулярная абсорбция в желудочно-кишечном тракте; конкуренция с аминокислотами пищи за транспорт; короткий период полувыведения в плазме; низкая растворимость в воде; флуктуации клинического эффекта.*

Применение трёхкомпонентного препарата леводопы нового поколения – Сталево (леводопа/карбидопа/энтакапон) позволяет создать более равномерную концентрацию леводопы в плазме крови, что обеспечивает более постоянную, близкую к физиологическим условиям стимуляцию дофаминовых рецепторов.

Как показали результаты международных контролируемых клинических исследований, назначение леводопы с двумя ингибиторами ДДК (карбидопа) и КОМТ (энтакапон) пациентам с БП с момента появления первых признаков ранних флуктуаций повышает эффективность терапии и может оказать положительное влияние на последующее течение заболевания.

К преимуществам трёхкомпонентного препарата Сталево можно отнести:

- более высокую биодоступность леводопы;
- удлинение периода полувыведения леводопы из крови до 85 %;
- более стабильную и высокую концентрацию

Характеристика	Стандартная форма	Пролонгированная форма	Быстрорастворимая форма	Трёхкомпонентная форма (Сталево)
Время достижения максимальной концентрации в крови, ч	1	2	0,5	2
Период полувыведения из плазмы, ч	1,5	3	0,5–1	3
Продолжительность действия, ч	3–4	6	1–1,5	6

леводопы в крови;

- **удлинение продолжительности действия каждой принятой дозы леводопы;**
- **возможность снижения дозы леводопы, необходимой для получения требуемого клинического эффекта до 10–30 %, что важно при наличии лекарственных дискинезий пика дозы.**

Леводопа в составе Сталево лишается своего главного недостатка – короткого периода полувыведения из плазмы, который предопределяет пульсирующую стимуляцию дофаминовых рецепторов полосатого тела. Таким образом, комбинация леводопы с карбидопой и энтакапоном, входящая в состав Сталево, может обеспечивать более физиологичную тоническую активацию дофаминовых рецепторов.

Назначение Сталево (леводопа/карбидопа/энтакапон) целесообразно при болезни Паркинсона в следующих ситуациях:

- при развитии феномена «истощения» эффекта дозы леводопы;
- при развитии феномена «включение-выключение»;
- при недостаточном эффекте стандартных препаратов леводопы у больных с равномерным эффектом фармакотерапии;
- при двухфазных дискинезиях;
- при дистониях и дискинезиях окончания действия дозы.

Принципы назначения Сталево:

- таблетка с различной дозой леводопы не должна делиться;
- количество таблеток с любой дозой леводопы не должно превышать 8–10 в сутки;
- число приёмов Сталево должно быть не меньше 3 раз сутки;
- Сталево необходимо назначать через равные интервалы времени;
- перевод на Сталево можно проводить на следующий день в эквивалентной дозе леводопы;
- Сталево можно комбинировать с другими противопаркинсоническими средствами, кроме ингибиторов КОМТ;
- для достижения эквивалентной дозы леводопы Сталево может комбинироваться со стандартным препаратом леводопы;
- при переходе на Сталево с препарата леводопы с замедленным высвобождением (пролонгированная форма) дозу леводопы следует снизить на 20–25 %;
- если суточная доза леводопы в составе стандартного препарата превышает 800 мг, то при переводе больного на Сталево дозу леводопы, вероятно, придётся снижать на 10 %;

- при переводе больного с дискинезиями пика дозы на препарат Сталево рекомендуется снизить дозу леводопы на 10 %.

Для иллюстрации эффективности новой трёхкомпонентной формы леводопы представим клиническое наблюдение больной С. с БП и моторными флуктуациями.

Больная С., 47 лет, в течение 12 лет страдает болезнью Паркинсона с ранним дебютом заболевания. Первые симптомы появились в 1996 г. в виде скованности правой руки и неловкости правой ноги. При осмотре терапевтом поликлиники был выставлен предположительный диагноз перенесённого инсульта, т. к. при ходьбе больная подволакивала правую ногу. Врачом были назначены повторные курсы вазоактивных и ноотропных препаратов без определённого эффекта.

Через 1 год присоединились выраженные боли в правом плечевом суставе ноющего характера, усиливающиеся в покое и в ночное время, что было расценено врачом поликлиники как проявления шейного остеохондроза и артроза плечевого сустава. Больной назначались повторные курсы мануальной терапии, рефлексотерапии и физиотерапии без значительного эффекта.

В 1998 г., когда у пациентки присоединились дрожание покоя правой руки и скованность движений левых конечностей, больная впервые была направлена к неврологу, который диагностировал болезнь Паркинсона. Был назначен Мидантан в дозе 300 мг в сутки без значительного эффекта, через 6 месяцев – Наком 250 мг в дозе 1/4 таб. 4 раза в день (250 мг/сут) с хорошим контролем скованности и дрожания. В 2003 г. в связи с нарастанием скованности движений и нарушением ходьбы больной был назначен Магопар 250 по 1/2 таб. 4 раза в день (400 мг/сут) и Проноран 150 мг/сут с хорошим эффектом: больная продолжала работать.

В 2005 г. пациентка заметила значительное ухудшение состояния к приёму следующей дозы леводопы: усиливалось дрожание правой руки, скованность конечностей, в эти периоды появлялись: ухудшение настроения, тревога, чувство страха смерти, сердцебиение, потливость, ощущение нехватки воздуха. Эти состояния сопровождались болезненными судорогами икроножных мышц. В ночное время у больной отмечались учащённое мочеиспускание (до 5–6 раз), нарушение сна. В утренние часы больная с трудом поднималась с постели. Постепенно больная стала замечать, что продолжительность дозы Магопара стала сокращаться сначала до 3, а затем до 2 часов, в связи с чем суточная доза

Информация о препарате

СТАЛЕВО (Орион Корпорейшн, Финляндия)
Леводопа + Энтакапон + Карбидопа
Таблетки п/о 100 мг + 25 мг + 200 мг; 150 мг + 37,5 мг + 200 мг; 50 мг + 12,5 мг + 200 мг

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный противопаркинсонический препарат. Леводопа – предшественник дофамина. Противопаркинсонический эффект леводопы обусловлен превращением в дофамин непосредственно в ЦНС, что приводит к восполнению его дефицита.

Карбидопа – ингибитор периферической дофа-декарбоксилазы, снижает образование дофамина в периферических тканях, что косвенным образом приводит к повышению количества леводопы, поступающей в ЦНС.

Ингибирование дофа-декарбоксилазы приводит к тому, что леводопа, главным образом, метаболизируется в потенциально опасный метаболит 3-О-метилдопа катехол-О-метилтрансферазой.

Энтакапон является обратимым, специфическим ингибитором кате-

хол-О-метилтрансферазы (КОМТ), главным образом, периферического действия. Замедляет клиренс леводопы из кровотока, что приводит к увеличению её биодоступности, продлевая терапевтический эффект.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Болезнь Паркинсона и паркинсонизм (за исключением лекарственного) в тех случаях, когда использование комбинации леводопы и карбидопа малоэффективно.

Разделы: Фармакокинетика, Противопоказания, С осторожностью, Режим дозирования, Побочное действие, Передозировка, Взаимодействие, Особые указания – см. в инструкции по применению.

Новая концепция терапии леводопой при болезни Паркинсона



Новая сила леводопы — жизнь ярче

3 в 1
Сталево®
Леводопа/карбидопа/энтакапон
50/12,5/200 мг, 100/25/200 мг, 150/37,5/200 мг
Новая сила леводопы – жизнь ярче

-  Существенное повышение эффективности терапии леводопой
-  Улучшение долгосрочных перспектив для пациентов с болезнью Паркинсона
-  Безопасность и удобство применения
-  Входит в Российские Стандарты оказания помощи пациентам с болезнью Паркинсона

За дополнительной информацией обращайтесь
в представительство «Орион Корпорейшн»
119034, г. Москва, Сеченовский пер., д. 6, стр. 3, этаж 4
Тел.: +7 495 363 50 71, факс: +7 495 363 50 74
www.orionpharma.ru, e-mail: orion@orionpharma.ru

ORION



Мадопара была увеличена до 600 мг (3/4 таб. 4 раза в день).

С 2006 г. у пациентки появились умеренные насильственные движения в виде генерализованного хореоатетоза верхних конечностей, которые возникали каждый раз через 1 час после приёма очередной дозы Мадопара.

В 2007 г. больной был назначен препарат Сталево 150 – 4 раза в сутки (600 мг), на фоне приёма которого отмечалось значительное улучшение состояния: уменьшилась выраженность скованности движений, дрожания рук; улучшилась ходьба; кроме того, отмечалось значительное удлинение эффекта однократной дозы леводопы до 4,5 часов. При этом больная отмечала, что у неё уменьшилось число мочеиспусканий ночью до 1 раза, улучшился сон, регрессировали боли в икроножных мышцах, чувство страха и тревоги; в утренние часы значительно уменьшилась акинезия.

Однако через 1 год значительно увеличилась выраженность дискинезий пика дозы, в связи с чем больная была переведена на приём Сталево 100 – 6 раз в сутки. Эта схема приёма леводопы привела к значительному уменьшению степени выраженности и длительности хореоатетических дискинезий (по результатам оценки дневников пациентки).

Для анализа динамики состояния больной С. использовались объективные шкалы:

- для оценки степени выраженности симптомов болезни Паркинсона – шкала UPDRS;
- для оценки выраженности дискинезий – шкала Obeso;
- для оценки выраженности и продолжительности леводопа-индуцированных дискинезий и моторных флуктуаций (периодов ON и OFF) – дневники самооценки состояния, заполняемые больной в течение одной недели. Данные анализа представлены в таблице 2.

Таким образом, у больной С. с ранним дебютом болезни Паркинсона на 9-м году заболевания появились моторные и немоторные флуктуации, которые удалось успешно скорректировать переводом больной со стандартных форм леводопы на трёхкомпонентный препарат Сталево 150 – 4 раза в день в эквивалентной по леводопе дозе. В связи с незначительным усилением лекарственных дискинезий пика дозы большего успеха фармакотерапии (уменьшение дискинезий, контроль двигательных и немоторных симптомов) удалось достичь при назначении Сталево 100 – 6 раз в день.

Таблица 2. Динамика показателей двигательных нарушений больной С. на фоне приёма препарата Сталево

Показатели	До перевода на препарат Сталево	После перевода на препарат Сталево
UPDRS (I–IV)	66	47
UPDRS (IV)	12	9
Шкала Obeso	3	2,5
Продолжительность дискинезий	5	3,5
Продолжительность ON	4,5	8,5
Продолжительность OFF	9,5	6,5

Таким образом, назначение Сталево значительно улучшило повседневную активность и качество жизни больной с длительным течением заболевания и развившимися моторными и немоторными флуктуациями, уменьшило выраженность утренней акинезии, ночных симптомов болезни, аффективных нарушений. У данной пациентки с лекарственными дискинезиями пика дозы увеличение кратности приёма меньшей дозы Сталево (по 100 мг – 6 раз/сут) привело к уменьшению степени выраженности и продолжительности леводопа-индуцированных насильственных движений за счёт стабилизации уровня леводопы в плазме и обеспечения более постоянной стимуляции дофаминовых рецепторов стриатума.

Рекомендуемая литература

1. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М.: 2006.
2. Федорова Н.В., Левин О.С., Смоленцева И.Г., Кулуа Т.К. Препарат леводопы нового поколения Сталево (леводопа/карбидопа/энтакапон) в лечении болезни Паркинсона // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. 2006; 9: 39–46.
3. Шток В.Н., Федорова Н.В. Лечение паркинсонизма. М.: 1997.
4. Kummer A. et al. // Arch. Neuropsychiatr. 2006; 64: 4: 1019.
5. Larsen J.R., Worm-Petersen J., Siden A. et al. The tolerability and efficacy of entacapone over 3 years in patients with Parkinson's disease // Eur. J. Neurol. 2003; 2: 137–111.
6. Fahn S. Is levodopa toxic? // Neurology. 1996; 47: Suppl 3: S.184–195.
7. Nissinen N., Kuoppamäki M. and Leinonen E. Early initiation of entacapone leads to superior 5-year efficacy compared to delayed initiation in Parkinson's disease patients receiving traditional levodopa/DDCI therapy // Mov. Disord. 2006; 21: Suppl. 13: S. 111.
8. Jankovic J. Levodopa strengths and weaknesses // Neurology. 2002; 58: 4: Suppl. 1: 19–32.
9. Olanow C.W. et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current controversies // Mov. Disord. 2004; 19: 9: 997.
10. Stacy M. et al. Identification of motor and nonmotor wearing-off in Parkinson's disease: comparison of a patient questionnaire versus a clinician assessment // Mov. Disord. 2005; 20: 6: 726–733.
11. Stocchi F. et al. Intermittent vs continuous levodopa administration in patients with advanced Parkinson's disease: a clinical and pharmacokinetic study // Arch. Neurol. 2005; 62: 6: 905–910.
12. Therapy of Parkinson's disease / Ed. Pahwa R., Lyons R.E., Koller W.C. 1994.