

## Препараты леводопы в лечении болезни Паркинсона

Д.м.н., проф. Н.В. ФЕДОРОВА, А.Ю. ЯБЛОНСКАЯ, М.Э. БЕЛЬГУШЕВА

### Levodopa medications in the treatment of Parkinson's disease

N.V. FEDOROVA, A.YU. YABLONSKAYA, M.E. BELGUSHEVA

Кафедра неврологии Российской медицинской академии последипломного образования; Центр экстрапирамидных заболеваний, Москва

В настоящее время имеется достаточно много лекарственных средств для лечения болезни Паркинсона (БП), из которых наиболее эффективным является леводопа. Фармакотерапевтическая эффективность других препаратов может различаться в зависимости от их состава (неактивные ингредиенты, консерванты, красящие вещества). Было проведено сравнительное исследование фармакотерапевтической эффективности оригинального препарата наком и его дженерика тидомел (оба препарата имеют в своем составе леводопу и карбидопу). В группе пациентов, которые раньше не получали препаратов леводопы (*de novo*), при лечении накомом отмечалось более выраженное улучшение состояния больных по шкале UPDRS (3-я часть). У пациентов с менторными флюктуациями при терапии накомом имело место значительное снижение выраженности моторных нарушений, увеличилась повседневная активность и период действия отдельной дозы.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, леводопа, наком.

There are many medications presently available for management of Parkinson's disease. Levodopa is the most effective one. However, pharmacotherapeutic efficacy of some forms of drug is not similar due to differences in composition (inactive ingredients, excipients, preservatives, colorants). We carried out an open labeled comparative study of pharmacotherapeutic efficacy of the original drug — *nakom* and the generic one — *tidomed* (both drugs include levodopa and carbidopa). The improvement as assessed by the UPDRS-3 was seen in patients receiving *nakom de novo*. The significant reduction of motor deficit and increase of daily activity and duration of action of a single dose were noted in patients with motor fluctuations treated with *nakom*.

**Key words:** Parkinson's disease, levodopa, *nakom*.

Известно, что основным биохимическим звеном в патогенезе болезни Паркинсона (БП) является недостаток выработки дофамина в результате дегенерации дофаминергических нигростриарных нейронов. После открытия в 1960 г. роли дефицита дофамина в базальных ганглиях для лечения БП был предложен метаболический предшественник дофамина — леводопа. Леводопа при БП применяется более 40 лет и является «золотым стандартом» терапии этого заболевания [18]. Дофаминовая заместительная терапия обладает наиболее выраженным симптоматическим эффектом, влияет на основные моторные нарушения. Более того, ответ пациента на назначение леводопы в виде регресса показателей двигательных симптомов шкалы UPDRS на 25—30% от исходного уровня, является одним из диагностических критериев самой болезни Паркинсона [5].

С 1985 г. в клинической практике применяются препараты, представляющие собой комбинацию леводопы и ингибитора периферической ДОФА-декарбоксилазы (ИДДК) (бензеразид или карбидопа), тормозящего периферическое декарбоксилирование леводопы. Это повышает ее биодоступность в 5 раз, значительно снижает число возможных побочных эффектов. В настоящее время на

отечественном рынке присутствует несколько лекарственных форм леводопы: стандартные, пролонгированная, быстрорастворимая и трехкомпонентная форма, состоящая из леводопы, ингибитора ДДК и ингибитора КОМТ (табл. 1).

В РФ проводится мультицентровое открытое исследование эффективности геля леводопы (дуодопа), который вводится интестинально для обеспечения постоянной концентрации препарата в крови и длительной физиологической стимуляции рецепторов стриатума.

Леводопа значительно улучшает повседневную активность и качество жизни больных, снижает смертность при БП [11] и увеличивает продолжительность 2—4-й стадий заболевания [20]. Леводопа замедляет инвалидизацию больных, кроме того, из всех противопаркинсонических средств лучше всего переносится больными БП, особенно пожилого возраста [16].

Перечень основных препаратов леводопы представлен в табл. 2. Фармакотерапевтический эффект препаратов леводопы обуславливается числом сохранившихся нейронов черной субстанции и стриарных ДА-рецепторов. К недостаткам леводопы следует отнести: низкую биодоступность, непостоянную абсорбцию в желудочно-

Таблица 1. Основные лекарственные формы препаратов леводопы

Показатель, час	Форма леводопы			
	стандартная	пролонгированная	быстрорастворимая	трехкомпонентная
Пик концентрации в крови	1	2	0,5	3
Период полужизни в плазме	1,5	3	0,5—1	2,4
Продолжительность действия	3—4	5—6	1—1,5	6

Таблица 2. Основные препараты леводопы

Препарат	Содержание леводопы, мг	Содержание ингибитора ДДК, мг	Соотношение леводопы и ингибитора ДДК
Наком	250	25	10:1
Мадопар 125	100	25	4:1
Мадопар 250	200	50	4:1
Мадопар ГСС 125	100	25	4:1
Мадопар Д 125	100	25	4:1
Тремонорм	250	25	10:1
Тидомет форте	250	25	10:1
Синдопа	250	25	10:1
Сталево 50	50	12,5	4:1
Сталево 100	100	25	4:1
Сталево 150	150	37,5	4:1

кишечном тракте, короткий период полужизни в плазме, пульсирующую, нефизиологическую стимуляцию ДА-рецепторов при прогрессирующей гибели нигростриарных нейронов, постепенное снижение фармакотерапевтического эффекта с течением заболевания, развитие двигательных флюктуаций и лекарственных дискинезий, а также предполагаемую нейротоксичность.

Выявленная нейротоксичность леводопы в культуре дофаминергических нейронов *in vitro* привела к появлению так называемого феномена «леводопафобии» среди врачей и пациентов [14]. Но в экспериментальных условиях *in vivo* у животных леводопа приводит к ускорению восстановления функции нигростриарных нейронов и увеличению продукции нейротрофических факторов [12, 20, 21]. Кроме того, сам факт увеличения продолжительности жизни и выживаемости больных, принимающих леводопу, по сравнению с теми пациентами, которые не принимали ДСС, противоречит данным о возможной нейротоксичности препаратов леводопы. Более того, в проведенном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ELLDOPA было выявлено, что больные БП, получавшие на протяжении 40 недель 150, 300 или 600 мг леводопы в комбинации с ингибитором ДДК, имели лучшие показатели UPDRS после отмены препарата через 2 недели («отмывочный период»), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [8]. Эти результаты исследования не только исключают негативное влияние леводопы на течение БП, но и предполагают возможный модифицирующий эффект леводопы на прогрессирующее заболевание.

Перспективы терапии препаратами леводопы на развернутых стадиях заболевания становятся ограниченными, так как снижается эффективность лечения и появляются двигательные флюктуации и лекарственные дискинезии. Уже после 2—3 лет постоянного приема леводопы двигательные флюктуации развиваются более чем у 40% больных. В среднем риск появления двигательных флюк-

туаций и дискинезий увеличивается на 10% в год при продолжительной леводопатерапии [19, 21].

Причинами двигательных флюктуаций являются: прогрессирующая, нарастающая с течением заболевания дегенерация нигростриарных нейронов, изменение функционального состояния и чувствительности дофаминергических рецепторов, колебание уровня леводопы в плазме, связанное с приемом ДСС, нарушение способности к захвату леводопы, синтезу из леводопы дофамина и нарушение хранения дофамина и его высвобождения в синаптическую щель [15].

Ведущим патогенетическим фактором развития моторных флюктуаций является пульсирующая нефизиологическая стимуляция постсинаптических рецепторов стриатума. На начальной стадии БП при терапии леводопой дофаминергическая функция стриатума не зависит от колебания уровня леводопы в плазме, так как сохранные неповрежденные нигростриарные нейроны «демпфируют» колебания уровня поступающей с лекарственным средством леводопы и метаболизируют ее в дофамин. При нарастании степени тяжести заболевания в стриатуме утрачивается их «буферная функция» — способность накапливать и плавно высвобождать дофамин. На развернутых стадиях БП концентрация дофамина в синапсе зависит от колебаний уровня леводопы в крови: после приема очередной дозы она резко повышается, а затем — падает. Стимуляция ДА-рецепторов из физиологической тонической превращается в пульсирующую, нефизиологическую.

Увеличение частоты появления двигательных флюктуаций в связи с длительностью терапии ДОФА-содержащими средствами (ДСС) и уровнем суточной дозы привело к тому, что большинство неврологов откладывают на более поздние сроки назначение большим БП препаратов, содержащих леводопу. Однако стремление отодвинуть сроки начала терапии ДСС приводит к недостаточному контролю двигательных нарушений, что ухуд-

шает качество жизни больных. Нельзя откладывать назначение ДСС до тех пор, когда двигательная, повседневная и профессиональная активность и качество жизни будут существенно ограничены.

На решение вопроса о сроках начала терапии леводопой должно влиять несколько факторов: степень двигательных нарушений (стадия заболевания), необходимость продолжения профессиональной деятельности, необходимость сохранения бытовых навыков и самообслуживания, пожилой и старческий возраст больных при небольшой ожидаемой продолжительности жизни.

Согласно широко распространенной практике, леводопу следует назначать в минимально эффективной дозе, обеспечивающей удовлетворительную повседневную активность больного [2]. Получены данные, свидетельствующие о снижении частоты двигательных флюктуаций и лекарственных дискинезий в результате применения препаратов леводопы в меньшей дозе. В настоящее время большинство врачей назначают леводопу в дозе, не превышающей 600–800 мг/сут, стремясь удерживать дозу начального этапа терапии (первые 4–5 лет) на уровне 300–400 мг/сут.

Основным проявлением моторных флюктуаций (колебаний двигательной активности) является феномен истощения эффекта разовой дозы леводопы, который проявляется укорочением времени действия препарата. Первым признаком истощения эффекта разовой дозы является ухудшение состояния по утрам после ночного перерыва в приеме лекарственных средств и ко времени приема последующей дозы. Моторные симптомы (скованность, ригидность, тремор, постоуральная нестабильность) и немоторные проявления (вегетативные, психические, сенсорные расстройства) уменьшаются с началом действия очередной дозы леводопы.

Общими подходами к коррекции моторных флюктуаций, возникающих на развернутых стадиях БП, являются следующие:

- улучшение абсорбции и транспорта леводопы (диета с пониженным содержанием белка; восстановление нормальной перистальтики кишечника);
- стабилизация уровня леводопы в плазме (увеличение частоты приема и дозы леводопы; добавление ингибиторов КОМТ; применение пролонгированных форм леводопы);
- увеличение количества стриарного дофамина (применение ингибиторов MAO В);
- стимуляция DA-рецепторов (использование агонистов DA-рецепторов).

Второй важной проблемой развернутых стадий БП являются лекарственные дискинезии. В зависимости от времени их появления в связи с приемом очередной дозы леводопы их классифицируют:

- на дискинезии пика дозы, которые совпадают со временем максимального эффекта леводопы;
- дискинезии периода выключения, появляющиеся в период окончания действия очередной дозы;
- двухфазные дискинезии, возникающие в самом начале и конце периода «включения».

Подходы к коррекции лекарственных дискинезий индивидуальны в зависимости от времени их возникновения в связи с приемом леводопы. Часто используют несколько подходов для обеспечения большего эффекта фармакотерапии. При выборе методов терапии прежде всего необхо-

димо определить тип леводопы-индуцированных дискинезий, их клинический паттерн, связь с приемом разовой дозы леводопы. Следующим этапом должны быть пересмотр и модификация противопаркинсонической терапии: изменение дозы, частоты приема, замена короткодействующих препаратов леводопы на пролонгированные формы, назначение антидискинетических препаратов (амантадин, клоназепин), оценка показаний к функциональной стереотаксической хирургии.

W. Olanow [17] предложил следующий алгоритм коррекции различных дискинезий.

*При дискинезии «пика дозы»* рекомендуется:

- замена быстродействующих форм леводопы на пролонгированные формы;
- отмена препаратов ингибиторов MAO;
- уменьшение однократной дозы леводопы;
- уменьшение дозы леводопы и/или увеличение дозы агонистов дофаминовых рецепторов;
- нейрохирургическое лечение.

*При дискинезии (дистонии) окончания действия дозы* рекомендуются следующие подходы к коррекции:

- назначение комбинированной терапии (препаратов леводопы и агонистов дофамина длительного действия);
- увеличение частоты приема и/или дозы препаратов леводопы;
- назначение препаратов леводопы длительного действия;
- назначение ингибиторов КОМТ;
- добавление ингибитора MAO типа В;
- нейрохирургическое лечение;
- введение ботулотоксина.

При наличии *двухфазных дискинезий* предлагается использовать следующие методы:

- замену препарата леводопы длительного действия на препарат леводопы быстрого действия;
- увеличение дозы агонистов DA-рецепторов;
- пересмотр назначения ингибитора КОМТ;
- нейрохирургический метод;
- подкожные инъекции апоморфина;
- дуоденальное введение препарата леводопы.

Из трех классических форм двухфазные дискинезии наиболее резистентны к терапии.

Наибольшее количество ошибок встречается в практике невролога при назначении препаратов леводопы. С одной стороны, часто наблюдается своеобразный страх врача перед назначением леводопы, назначение этих препаратов откладывается до появления выраженных двигательных нарушений, которые значительно инвалидируют больных.

До настоящего времени не решен вопрос о том, сколько раз в течение суток должен назначаться препарат леводопы. Раньше предполагалось, что у больных БП на умеренных стадиях заболевания со стабильным эффектом леводопы достаточным является двукратный прием; в настоящее время для осуществления концепции более длительной постоянной стимуляции дофаминовых постсинаптических рецепторов стриатума более целесообразным является назначение леводопы с большей кратностью приема для стабилизации уровня препарата в плазме.

Однако следует предостеречь и от практики назначения частых (более 7–8 раза в сутки) субтерапевтических доз препаратов леводопы, что не обеспечивает достаточ-

ного контроля двигательных нарушений и приводит к превышению суточной дозы леводопы.

В последние годы обсуждаются клинические проявления дизрегуляционного дофаминового синдрома у больных БП, принимающих высокие суточные дозы леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов [3]. Он проявляется широким спектром нарушений поведения с навязчивым неконтрольным необоснованным приемом высоких суточных доз дофаминергических препаратов, что сопровождается эйфорией, гипоманиакальным состоянием, нарушением аппетита, немотивированной агрессией, иногда социальной изоляцией. Факторами риска развития этого синдрома являются: молодой возраст дебюта заболевания, мужской пол пациента, семейный анамнез, отягощенный психическими заболеваниями, предшествующее злоупотребление алкоголем; а также — наркомания, депрессия, игромания, шопингомания, гиперсексуальность и пандинг (сложные стереотипные движения, напоминающие целенаправленные действия, в виде бессмысленного перекладывания, собирания, перестановки различных предметов). Как правило, дизрегуляционный синдром сопровождается резким усилением лекарственных дискинезий в связи с превышением терапевтических суточных доз [13].

Часто на практике приходится сталкиваться с неоправданной заменой одного препарата леводопы на другой, что связано с трудностями лекарственного обеспечения в конкретный период времени или с фармакоэкономическими аспектами терапии. При этом неврологом и пациентом неправильно высчитывается доза вновь назначенного препарата леводопы, меняется кратность приема и величина однократной дозы. Кроме того, часто врач переводит больного со стандартной формы препарата на быстродействующую, вызывая появление феномена истощения дозы; либо врач назначает пролонгированную форму леводопы, не учитывая, что ее биодоступность на 15–30% ниже, чем у стандартных препаратов. Таким образом снижается эффективность фармакотерапии и комплаентность больного БП.

Опыт работы Центра экстрапирамидных заболеваний показал, что довольно часто замена оригинального препарата дженериком приводит к уменьшению эффективности лечения БП. Дженерики — это лекарственные средства, обладающие доказанной биоэквивалентностью и терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным препаратом аналогичного состава, на который истек срок патентной защиты. Известно, что цена дженерика значительно ниже, чем оригинального препарата, т.к. производители дженерика не несут затрат на разработку, исследование и рекламу новых лекарств. Дженерики содержат то же активное лекарственное вещество (субстанцию), что и оригинальные препараты, но могут отличаться вспомогательными веществами (неактивными ингредиентами, наполнителями, консервантами, красителями) [1].

На кафедре неврологии Российской медицинской академии последипломного образования и в Центре экстрапирамидных заболеваний было проведено открытое

сравнительное исследование фармакотерапевтической эффективности оригинального препарата наком и дженерика тидомет.

#### Цель исследования

Сравнить фармакотерапевтическую эффективность препарата наком и дженерика тидомет при лечении больных БП на ранних и развернутых стадиях заболевания.

### Материалы исследования

Обследованы 65 пациентов БП. Средний возраст пациентов БП составил  $72,3 \pm 5,6$  года. У 13 пациентов отмечалась акинетико-ригидная форма, у 52 — смешанная клиническая форма заболевания. По темпу прогрессирования заболевания больные распределялись следующим образом: у 55 пациентов наблюдался умеренный, у 2 — быстрый, у 8 — медленный темпы прогрессирования БП. Больные, вошедшие в исследование, были разделены на 2 группы.

*Первую группу* составили 40 больных БП, которые раньше не получали препараты леводопы (*de novo*). При включении пациентов первой группы в исследование 20 из них был назначен наком (леводопа/карбидопа) в суточной дозе 375 мг; другим 20 — препарат дженерик тидомет форте (леводопа/карбидопа) в эквивалентной дозе.

*Вторую группу* составили 25 больных БП на развернутых стадиях заболевания с моторными флюктуациями. Вторая группа была разделена, в свою очередь, на 2 подгруппы: первую подгруппу составили 13 пациентов, получавших до включения в исследование наком, вторую подгруппу — 12 больных БП, которые получали дженерик тидомет форте. Больные БП обеих подгрупп принимали указанные препараты леводопы не менее года. В связи с недостаточным контролем моторных симптомов на фоне ранее проводимой леводопатерапии у больных БП с моторными флюктуациями ( $n=25$ ) на первом визите проводилась коррекция доз противопаркинсонических препаратов. Изменения суточной дозы леводопы у больных БП до включения в исследование и через 1 мес после коррекции лечения приведены в табл. 3.

Динамика показателей двигательной и повседневной активности оценивалась через месяц после коррекции противопаркинсонической терапии.

### Методы исследования

Двигательные нарушения оценивались по шкале UPDRS (3 часть) (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) [7] и шкале Хен—Яра [10].

Повседневная активность оценивалась по шкале UPDRS (2 часть).

Наличие моторных и вегетативных флюктуаций анализировалось у пациентов второй группы по шкале WOQ-9 [23].

Продолжительность действия препаратов леводопы оценивалась по дневникам самооценки пациента, в которых больной отмечал время приема, начала действия,

Таблица 3. Средняя суточная доза препаратов наком и тидомет форте у больных БП с моторными флюктуациями

Показатель	Средняя суточная доза препаратов (M±δ), мг	
	наком (n=13)	тидомет форте (n=12)
До коррекции терапии	512,5±56,8	486,1±89,4
Через 1 мес после коррекции терапии	563,1±96,3	545,9±101,4

Таблица 4. Характеристика пациентов БП *de novo* ( $M \pm \delta$ ), не получавших препараты леводопы до включения в исследование

Показатель	Пациенты, получающие наком ( $n=20$ )	Пациенты, получающие тидомет ( $n=20$ )
Средний возраст больных, лет	73,8 $\pm$ 6,4	75,8 $\pm$ 5,5
Длительность заболевания, годы	3,0 $\pm$ 2,5	2,2 $\pm$ 1,7
Степень тяжести по Хен—Яру, баллы	2,4 $\pm$ 0,6	2,3 $\pm$ 0,5
Распределение по полу (м:ж)	8:12	6:14

Таблица 5. Показатели двигательных нарушений и повседневной активности ( $M \pm \delta$ ) у пациентов первой группы (*de novo*) до и на фоне лечения препаратами леводопы, баллы

Показатель	Пациенты, получающие наком ( $n=20$ )			Пациенты, получающие тидомет ( $n=20$ )		
	до лечения	после лечения	% улучшения	до лечения	после лечения	% улучшения
Стадия по Хен—Яру	2,4 $\pm$ 0,6	1,9 $\pm$ 0,5*	20,8	2,3 $\pm$ 0,5	2,0 $\pm$ 0,3*	13,0
UPDRS (3-я часть)	24,0 $\pm$ 9,2	20,1 $\pm$ 7,9*	16,3	23,5 $\pm$ 5,7	21,1 $\pm$ 9,1*	10,2
UPDRS (2-я часть)	13,0 $\pm$ 6,7	12,9 $\pm$ 4,2	0,8	12,7 $\pm$ 2,2	12,8 $\pm$ 3,4	0,8

Примечание. \*—  $p < 0,05$  статистически достоверное различие.

Таблица 6. Нейропсихологические показатели ( $M \pm \delta$ ) у пациентов БП *de novo* до и на фоне лечения препаратами леводопы, баллы

Показатель	Пациенты, получающие наком ( $n=13$ )			Пациенты, получающие тидомет ( $n=12$ )		
	до	после	%	до	после	%
	лечения	лечения	улучшения	лечения	лечения	улучшения
MMSE	27,9 $\pm$ 1,8	28,5 $\pm$ 2,3	2,2	27,8 $\pm$ 1,5	27,9 $\pm$ 1,1	0,4
Тест рисования часов	8,9 $\pm$ 2,3	8,2 $\pm$ 1,3	7,8	8,0 $\pm$ 1,7	8,3 $\pm$ 1,6	3,8
Батарея лобных тестов	16,1 $\pm$ 1,0	16,2 $\pm$ 1,3	0,6	15,5 $\pm$ 1,0	15,8 $\pm$ 0,8	1,9

Таблица 7. Характеристика второй группы пациентов БП с моторными флюктуациями ( $M \pm \delta$ )

Показатель	Пациенты БП с моторными флюктуациями ( $n=25$ )
Средний возраст больных, лет	71,5 $\pm$ 6,4
Длительность заболевания, годы	11,0 $\pm$ 2,8
Степень тяжести по Хен—Яру, баллы	3,1 $\pm$ 0,5
Распределение по полу (м:ж)	6:19
Длительность леводопатерапии, годы	6,7 $\pm$ 1,7

продолжительность действия и время окончания эффекта разовой дозы леводопы.

Когнитивные расстройства оценивались по шкале MMSE (Mini-Mental State Examination) [9], батарее лобных тестов [6] и тесту рисования часов. Оценка нейропсихологических функций была необходима ввиду противоречивых данных о влиянии дисбаланса дофамина в головном мозге на когнитивные функции [4].

## Результаты исследования

В первой группе пациентов БП (*de novo*) преобладали больные женского пола, степень тяжести БП не превышала 2,5 балла по шкале Хен—Яра; длительность заболевания составляла не более трех лет (табл. 4).

При включении пациентов первой группы в исследование 20 из них был назначен наком (леводопа/карбидопа) в суточной дозе 375 мг, другим 20 — препарат дженерик тидомет форте (леводопа/карбидопа) в эквивалентной дозе.

Таким образом, обе подгруппы больных, которые после включения в исследование стали получать или наком или тидомет форте, существенно не отличались по возра-

сту, полу и степени тяжести заболевания. Длительность БП была несколько выше в подгруппе больных, которым был назначен наком. На фоне терапии препаратами леводопы у пациентов БП 1-й группы (*de novo*) статистически достоверное улучшение двигательных показателей отмечалось в обеих подгруппах, получавших или наком, или тидомет форте. Однако, более значимый регресс двигательных расстройств по шкале Хен—Яра и UPDRS (3 часть) отмечался у пациентов БП, принимающих наком (на 20,8 и 16,3% соответственно) по сравнению с больными БП, получающими дженерик (на 13,0 и 10,2%). Показатели повседневной активности у больных обеих подгрупп имели тенденцию к улучшению (табл. 5).

На фоне терапии препаратами леводопы у пациентов БП *de novo* отмечалась тенденция к уменьшению выраженности когнитивного дефицита; более значимое улучшение было выявлено в тесте рисования часов в подгруппе больных БП, принимающих препарат наком (табл. 6).

Во второй группе пациентов БП с моторными флюктуациями отмечалось преобладание женщин; длительность заболевания в среднем составила 11,0 $\pm$ 2,8 года, длительность приема препаратов леводопы — 6,7 $\pm$ 1,7 года (табл. 7).

**Таблица 8. Показатели двигательных нарушений и повседневной активности ( $M \pm \delta$ ) в двух подгруппах второй группы больных БП с моторными флюктуациями после коррекции дозы леводопы, баллы**

Показатель	1-я подгруппа ( $n=13$ )			2-я подгруппа ( $n=12$ )		
	до коррекции лечения	после коррекции лечения	% улучшения	до коррекции лечения	после коррекции лечения	% улучшения
Стадия по Хену—Яру	3,2±0,4	2,9±0,4*	9,4	3,3±0,6	3,0±0,3*	9,1
UPDRS (3-я часть)	36,0±6,2	27,1±3,9*	7,5	37,3±1,5	29,1±4,2*	7,8
UPDRS (2-я часть)	21,5±3,7	17,5±1,8*	18,6	22,7±2,5	19,8±0,7*	12,8

Примечание. \* —  $p < 0,05$  статистически достоверное различие.

**Таблица 9. Сравнительная оценка продолжительности действия эквивалентной разовой дозы наком и тидомета форте ( $M \pm \delta$ ) у пациентов БП с моторными флюктуациями**

Показатель	Пациенты, получавшие наком ( $n=13$ )	Пациенты, получавшие тидомет форте ( $n=12$ )	Разница показателей, %
Период «включения», часы	3,2±0,6	2,8±0,8*	—12,5
Период «выключения», часы	0,8±0,3	1,2±0,2*	33,3

Примечание. \* —  $p < 0,05$  статистически достоверное различие.

По результатам проведенного исследования после коррекции дозы леводопы (табл. 3) отмечено достоверное уменьшение выраженности двигательных нарушений и улучшение показателей повседневной активности во второй группе больных БП с моторными флюктуациями в обеих подгруппах. Обращает на себя внимание более значительное улучшение показателей повседневной активности в подгруппе больных БП, получающих препарат наком (на 18,6%) после коррекции терапии (табл. 8).

В результате исследования был установлен более длительный эффект действия разовой эквивалентной дозы накома у пациентов БП с моторными флюктуациями (табл. 9).

В проведенном исследовании оценивалась безопасность принимаемых препаратов леводопы. Побочные эффекты проявлялись преимущественно гастроинтестинальными симптомами в обеих группах больных, получающих наком и тидомет форте.

## Заключение

Таким образом, в проведенном исследовании было отмечено достоверное улучшение двигательной актив-

ности у пациентов с БП *de novo* с более значимым регрессом балльной оценки по шкале Хен—Яра и UPDRS (3 часть) в подгруппе больных, получающих препарат наком.

В подгруппе больных БП с моторными флюктуациями, получавших наком, установлено статистически значимое улучшение двигательных расстройств и повышение показателей повседневной активности после коррекции суточной дозы леводопы, а также более длительный период действия разовой дозы препарата по сравнению с подгруппой пациентов, получавших тидомет.

При оценке безопасности фармакотерапии у пациентов БП при приеме накома и дженерика тидомета было отмечено незначительное преобладание гастроинтестинальных, в меньшей степени — кардиоваскулярных побочных эффектов.

Таким образом, полная уверенность в сходной эффективности препаратов одной генерической линии возможна только после проведения сравнительных клинических исследований на группах больных, сопоставимых по возрасту, степени тяжести и продолжительности заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Верткин А.Л., Талибов О.Б. Генерики и эквивалентность — что стоит за терминами. Неотложная терапия 2004; 1—2: 16—17.
2. Шток В.Н., Федорова Н.В. Лечение паркинсонизма. М 1997; 196.
3. O'Sullivan S.S., Evans A.H., Lees A.J. Dopamine dysregulation syndrome. An overview of its epidemiology, mechanisms and management. CNS Drugs 2009; 23: 2: 157—170.
4. Caspar P., Duyckaens C. et al. Alterations of dopaminergic and noradrenergic innervations in motor cortex in Parkinson's disease. Ann Neurology 1991; 30: 365—374.
5. Clarke C.E., Davies P. Systematic review of acute levodopa and apomorphine challenge tests in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 69: 5: 590—594.

6. *Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B.* The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology* 2000; 55: 1621—1626.
7. *Fahn S., Eiton R.* Unified Parkinson's disease rating scale. Recent developments in Parkinson's disease. Eds. Fahn S., Marsden C., Calne D. et al. *McMillan Healthcare Information* 1987; 5: 153—163.
8. *Fan S., Oakes D., Shoulson I. et al.* Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2498—2508.
9. *Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R.* Mini-Mental State: a practical guide for grading the mental state of patients for the clinician. *J Psychiat Res* 1975; 12: 189—198.
10. *Hoehn M., Yahr M.D.* Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427—442.
11. *Hoehn M.M.* The natural history of Parkinson's disease in the pre-levodopa and post-levodopa eras. *Neurol Clin* 1992; 10: 2: 331—339.
12. *Koller W.C., Tse W.* Unmet medical needs in Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 62: 17—22.
13. *Kummer A., Maia D.P., Salgado J.V. et al.* Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2006; 64: 4: 1019—1022.
14. *Kurlan R.* «Levodopa phobia». A new iatrogenic cause of disability in Parkinson's disease. *Neurology* 2005; 64: 5: 923—924.
15. *Markham C.H., Diamond S.G.* Evidence to support early levodopa therapy in Parkinson's disease. *Neurology* 1981; 31: 125—131.
16. *Nutt J.G., Wooten G.F.* Clinical practice. Diagnosis and initial management of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 10: 1021—1027.
17. *Olanow C.W., Koller W.C.* An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease: treatment guidelines. *Neurology* 1998; 50: 3: 27—30.
18. *Olanow C.W., Agid Y., Mizuno Y. et al.* Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current controversies. *Mov Disord* 2004; 19: 9: 997.
19. *Quinn N.P.* Classification of fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51: 25—29.
20. *Rajput A.H.* Levodopa prolongs life expectancy and is non-toxic to substantia nigra. *Parkinsonism and related disorders* 2001; 8: 95—100.
21. *Rajput A.H., Fenton M.E., Birdi S. et al.* Clinical-pathological study of levodopa complications. *Mov Dis* 2002; 17: 289—296.
22. *Stacy M. et al.* Wearing-off Questionnaire. *Clinical Neuropharmacology* 2006; 26: 6: 312—321.