

Возможности интеграции однократного приема Сталево в схему леводопатерапии для оптимизации деятельности пациента в часы максимальной дневной активности

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, преимущественно связанное с гибелью дофаминергических нейронов черной субстанции и проявляющееся сочетанием гипокинезии с ригидностью, тремором покоя, постуральной неустойчивостью, психическими и вегетативными нарушениями. БП является возраст-зависимым заболеванием, и его распространенность в популяции постепенно увеличивается ввиду роста продолжительности жизни населения [1]. Предполагают, что в различных странах указанная тенденция может привести к тому, что численность больных к 2030 году увеличится по сравнению с нынешним уровнем в среднем в 2 раза [2].

Несмотря на появление на протяжении последних 50 лет различных групп противопаркинсонических препаратов, включая агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы NMDA-рецепторов глутамата, ингибиторы MAO-B и др., «золотым стандартом» лечения БП, как и полвека назад, остается леводопа – биологический предшественник дофамина [3]. Однако через несколько лет после начала приема леводопы у подавляющего большинства пациентов с БП меняется реакция на нее – появляются моторные флуктуации и лекарственные дискинезии [4]. Развитие флуктуаций связано непосредственно с коротким периодом полувыведения леводопы (около 60 минут), проблемами абсорбции леводопы в желудочно-кишечном тракте, а также с прогрессирующей гибелью нигростриарных окончаний, что нарушает буферные свойства оставшейся совокупности нигральных нейронов и присущую им в норме способность к тоническому, стабильному выделению депонированного в терминалях дофамина. В этих условиях формируется пульсирующая (пароксизмальная) стимуляция постсинаптических дофаминовых рецепторов стриатума, далекая от физиологической нормы [5]. К основным вариантам моторных флуктуаций относят «истощение» эффекта дозы леводопы, синдром «включения-выключения», отсроченное «включение», застывания, неравномерное действие леводопы в течение дня, ухудшение после приема дозы леводопы. По мере прогрессирования заболевания флуктуации становятся более сложными: нарастает амплитуда колебаний между «хорошим» и «плохим» состояниями, переходы происходят все более резко и драматично – в соответствии с принципом «все или ничего» (феномен «йо-йоинг» с хаотичными, непредсказуемыми переключениями между высоким уровнем

активности и обездвиженностью).

Для коррекции моторных флуктуаций могут применяться несколько стратегий: увеличение частоты приема и дозы леводопы, улучшение абсорбции леводопы в кишечнике (нормализация перистальтики, диета с низким содержанием белков, прием препарата как минимум за 60 минут до еды и не ранее чем через 2 часа после приема пищи), замена стандартного препарата на леводопу с замедленным высвобождением, постоянное интрадуоденальное введение специальной суспензии леводопы (дуодопа), а также хирургические методы лечения. Однако постоянное увеличение дозы леводопы обычно приводит к усилению лекарственных дискинезий, а препараты леводопы с замедленным высвобождением часто обладают низкой биодоступностью и, соответственно, непредсказуемостью достигаемого эффекта. Постоянное интрадуоденальное введение дуодопы пока трудно применимо в широкой клинической практике. Хирургические методы лечения, особенно глубоинная стимуляция мозга, достаточно эффективны для коррекции моторных флуктуаций, однако они имеют свои противопоказания и особенности и доступны далеко не всем пациентам, страдающим БП [4].

Есть еще одна весьма перспективная стратегия, которая позволяет избежать моторных флуктуаций у пациентов с БП. Она заключается в изменении фармакокинетики леводопы путем ингибирования второго основного пути, вовлеченного в периферический метаболизм леводопы. Это может быть достигнуто путем сочетания леводопы с ингибитором катехол-О-метилтрансферазы – энтакапоном [6]. Энтакапон имеет фармакокинетический профиль, аналогичный леводопе, и поэтому его можно вводить одновременно с каждой дозой леводопы. Благодаря этому для леводопы (принимаемой вместе с ингибитором дофа-декарбоксилазы – например, карбидопой) увеличивается период полувыведения из плазмы на 85%, а биодоступность – на 50% [7]. При этом пиковая концентрация леводопы в плазме и время достижения максимальной концентрации существенно не изменяются. Эффективность, безопасность и переносимость энтакапона (в комбинации с традиционной леводопой/карбидопой) была доказана в нескольких клинических испытаниях. Эти испытания показали, что энтакапон увеличивает период «включения» до 1,7 часа в день и сокращает время периода «выключения» на 1,1–1,6 часа в день, а также значительно улучшает двигательную функцию и повседневную активность [8].

В России трехкомпонентный препарат, содержащий леводопу, карбидопу и энтакапон, был одобрен в 2003 году под названием Сталево («Орион Фарма»). Объединение трех действующих веществ в одной таблетке повышает комплаентность лечения. К возможным побочным эффектам, возникающим на фоне приема трехкомпонентного

препарата леводопы, относятся тошнота, головокружение, дневная сонливость, крапивница, нечеткость зрения, артралгии и др., которые обычно носят нетяжелый характер и весьма редко приводят к необходимости прекращения курса лечения.

Стоимость трехкомпонентного препарата леводопы по сравнению с двухкомпонентными препаратами несколько выше. Поэтому полный перевод пациента на лечение трехкомпонентным препаратом леводопы часто может быть ограничен, особенно в случаях развернутой стадии БП, когда пациенту требуется в среднем 500–1000 мг леводопы в сутки.

При опросе больные БП часто отмечают, что в течение дня у них периодически возникает необходимость в максимальной физической активности, чтобы выполнить как рабочие обязанности, так и повседневные дела. Поэтому пациенты часто самостоятельно повышают разовую дозу препарата леводопы, тем самым вызывая развитие еще больших моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий. Альтернативным решением данной проблемы может быть однократное применение препарата Сталево в момент максимальной физической активности.

Было проведено мультицентровое наблюдательное исследование среди 52 неработающих пациентов, сохраняющих регулярную физическую активность, которое показало, что замена однократного приема двухкомпонентного препарата леводопы на Сталево привела к увеличению одиночного периода «включения» в среднем на 42 минут. Также отмечалось увеличение длительности физической активности в данный период в среднем на 28 минут и увеличение длительности действия следующей за приемом Сталево дозы двухкомпонентного препарата леводопы. Так, длительность «включения» после приема двухкомпонентного препарата леводопы (в той же дозе), который следовал после трехкомпонентного препарата, увеличилась на 17,3 минут, что, вероятно, связано с эффектом «наслаивания» доз (см. рисунок) [9].

Полученные данные хорошо согласуются с результатами, полученными ранее. Так, на примере 157 больных БП с моторными флуктуациями, которые продолжали работать, было показано, что однократная замена стандартного препарата леводопы на трехкомпонентный препарат с энтакапоном способствовала уменьшению периода «выключения» на 30 минут с увеличением периода активности на 45 минут [10]. Похожее исследование было проведено на 30 работающих пациентах с моторными флуктуациями. Вместо одного из приемов леводопы в схему терапии был включен трехкомпонентный препарат Сталево в дозировке леводопы, соответствующей таковой в двухкомпонентном препарате. На фоне однократной замены стандартной двухкомпонентной леводопы на препарат Сталево у пациентов отмечалось достоверное увеличение продолжительности

периода «включения» в данный прием препарата на 14% по сравнению с аналогичным промежутком «включения» при приеме двухкомпонентной леводопы в эквивалентной дозе [11].

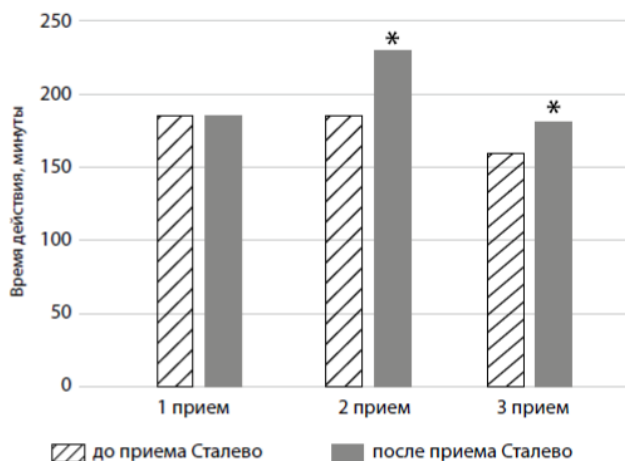


Рисунок. Длительность действия различных препаратов леводопы в зависимости от заменяемой дозы. * $p < 0,05$ [9].

Таким образом, в ходе проведенных исследований выявлено увеличение периода «включения» в необходимый для пациента интервал времени и улучшение его адаптации к регулярной нагрузке, что позволяло сохранить трудоспособность, а неработающим пациентам – выполнять регулярные задачи, сопряженные с физической активностью. Следует помнить, что в клинической практике противопаркинсоническая терапия должна быть максимально гибкой и учитывать индивидуальные потребности пациента. Более гибкая схема с более высокой дозой леводопы (Сталево), например, в утренние или дневные часы, с последующим приемом препарата в более низкой дозе в виде двухкомпонентного препарата леводопы может обеспечить адекватный противопаркинсонический эффект в течение всего рабочего дня. Тем самым можно решить две задачи: улучшить качества жизни и оптимизировать затраты пациентов на терапию с использованием препарата Сталево.

Литература

1. Keränen T., Kaakkola S., Sotaniemi K. et al. Economic burden and quality of life impairment increase with severity of parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2003; 9(3): 163–168.
2. Dorsey E.R. et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous

- nations, 2005 through 2030. *Neurology*. 2007; 68: 384–386.
3. Poewe W., Antonini A., Zijlmans J.C. et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: an old drug still going strong. *Clin. Interv. Aging* 2010; 7: 229–238.
 4. Руководство по диагностике и лечению болезни Паркинсона / Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. – М., 2019.
 5. Stocchi F. The levodopa wearing-off phenomenon in Parkinson's disease: pharmacokinetic considerations. *Expert Opin. Pharmacother.* 2006; 7: 1399–1407.
 6. Poewe W: The role of COMT inhibition in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology*. 2004; 62 (suppl. 1): S31–S38.
 7. Brooks D.J., Sagar H. Entacapone is beneficial in both fluctuating and non-fluctuating patients with Parkinson's disease: a randomized placebo controlled double blind six month study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2003; 74: 1071–1079.
 8. Poewe W., Deuschl G., Gordin A., and the Celomen Study Group. Efficacy and safety of entacapone in Parkinson's disease patients with suboptimal levodopa response: a 6-month randomized placebo-controlled double-blind study in Germany and Austria. *Acta Neurologica Scand*. 2002; 105: 245–255.
 9. Васенина Е.Е., Ганькина О.А., Яковлева О.В. и др. Индивидуализация терапии болезни Паркинсона с учетом суточной вариабельности повседневной активности. *Пожилой пациент*. 2018; Т.1: 8.
 10. Ганькина О.А., Васенина Е.Е., Похабов Д.Д. и др. Возможности сохранения трудоспособности у пациентов с болезнью Паркинсона. *Журн. неврол. и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2018; 118 (6 Спецвып.): 95–98.
 11. Васенина Е.Е., Ганькина О.А., Кулуа Т.К., Левин О.С. Оптимизация лечения болезни Паркинсона путем избирательного применения Сталево в период наибольшей дневной активности. *Пожилой пациент*. 2016; 2 (6): 56–62.