

# Новые возможности лечения болезни Паркинсона с использованием комбинированного препарата Сталево (леводопа/карбидопа/энтакапон)

*И.А. Иванова-Смоленская, Е.В. Полевая, В.Л. Голубев,  
А.А. Пилипович, Е.А. Катунина, С.Н. Иллариошкин*

Болезнь Паркинсона – одно из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний человека, встречающееся преимущественно у пациентов старшего возраста (1–2% в популяции лиц старше 65 лет) и представляющее собой яркий пример современных возможностей фармакотерапии, основанных на раскрытии ключевых патобиохимических механизмов поражения мозга [1, 8, 14]. На протяжении вот уже 40 лет общая стратегия терапии болезни Паркинсона связана, главным образом, с различными формами дофаминергической стимуляции, необходимость которой обусловлена дегенерацией

дофамин-продуцирующих пигментированных нейронов черной субстанции среднего мозга [2, 7, 8].

Использование препаратов леводопы – метаболитического предшественника дофамина – привело к существенному патоморфозу болезни Паркинсона, улучшению качества жизни и увеличению выживаемости пациентов. Однако первоначально стабильный эффект леводопы (которая обычно применяется в сочетании с ингибитором периферической дофа-декарбоксилазы для уменьшения выраженности периферических побочных эффектов) сохраняется лишь на протяжении 2–4 лет. В дальнейшем у больных развиваются закономерные изменения реакции на стандартную леводопа-терапию – суточные флуктуации симптомов и дискинезии [1, 3, 4, 8, 9].

**Флуктуации** представляют собой изменения выраженности клинической симптоматики паркинсонизма, которые могут быть предсказуемыми (по отношению к приему леводопы) и непредсказуемыми.

Предсказуемые флуктуации включают в себя:

- феномен “изнашивания” (“истощения”) дозы – укорочение длительности действия леводопы с постепенным возобновлением симптоматики к моменту приема следующей дозы;
- феномен “включения-выключения” – резкие чередования состояний активности (действие леводопы) и обездвиженности.

Следует подчеркнуть, что понятия “изнашивание” и “выключение” относятся не только к двигательным симптомам болезни Паркинсона, но также к сенсорным (парестезии, боли), вегетативным (гипергидроз, учащенное мочеиспускание, повышение артериального давления), психическим и эмоционально-волевым (тревожность, панические атаки и т.п.) проявлениям заболевания. При адекватной оценке развивающихся флуктуаций с применением наиболее строгих критериев, учитывающих всю совокупность моторных и немоторных проявлений, в большинстве случаев можно установить первые признаки “изнашивания” дозы уже на 1–2-м году леводопа-терапии [18, 19].

Непредсказуемые флуктуации могут проявляться эффектом “пропуска дозы” – периодическими эпизодами отсутствия эффекта той или иной принятой дозы леводопа-препарата, а также феноменом “йо-йоинг” – быстрыми и случайными переходами от гиперактивности к обездвиженности и обратно (вне связи с приемом препарата).

**Дискинезии**, наряду с флуктуациями, относятся к наиболее типичным осложнениям приема леводопы [4, 11]. Чаще всего наблюдаются дискинезии “пика дозы” в виде хореоформных генерализованных гиперкинезов на высоте действия леводопы. Напротив, дискинезия (обычно дистония) периода “выключения” имеет место

**Ирина Анатольевна Иванова-Смоленская** – профессор, руководитель нейрогенетического отделения Научного центра неврологии РАМН.

**Елена Валерьевна Полевая** – канд. мед. наук, врач нейрогенетического отделения Научного центра неврологии РАМН.

**Валерий Леонидович Голубев** – профессор, зав. каф. неврологии ФППО ММА им. И.М. Сеченова.

**Анна Александровна Пилипович** – канд. мед. наук, ассистент каф. неврологии ФППО ММА им. И.М. Сеченова.

**Елена Анатольевна Катунина** – докт. мед. наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом ФУВ лечебного факультета РГМУ.

**Сергей Николаевич Иллариошкин** – профессор, зам. директора по научной работе Научного центра неврологии РАМН.

при истощении эффекта препарата, в том числе в ночные часы. Реже может наблюдаться двухфазная дискинезия в виде хореоатетоза, дистонии или хореобаллизма, возникающая в начале и в конце периода “включения”.

Считается, что риск развития флуктуаций и дискинезий зависит от длительности лечения леводопой и суммарной кумулятивной дозы леводопы, принятой пациентом на протяжении заболевания [3, 8].

Патофизиологическая трактовка флуктуаций и дискинезий достаточно сложна и всё еще до конца не ясна, однако данные многочисленных исследований и имеющийся клинический опыт позволяют сформулировать некоторые ключевые механизмы развития этих леводопа-ассоциированных феноменов.

Во-первых, следует отметить короткую продолжительность действия традиционной леводопы (период полужизни около 90 мин) и связанную с этим важнейшую роль естественных “буферных” свойств дофаминергических нейронов, которые первоначально способны накапливать большое количество везикулярного дофамина, синтезированного из поступившей леводопы, и постепенно в тоническом режиме выделять его из пресинаптических окончаний [8, 14]. Однако терапия леводопой не предотвращает дальнейшего прогрессирования нейродегенеративного процесса, вследствие чего нарастающее сокращение числа стриарных дофаминовых терминалей неизбежно сопровождается уменьшением их способности “удерживать” дофамин. В результате нейромедиатор начинает высвобождаться в синаптическую щель мелко, по мере поступления леводопы в мозг, а концентрация дофамина в полосатом теле становится отражением концентрации леводопы в крови.

Во-вторых, хроническая дофаминергическая недостаточность лежит в основе формирования денервационной гиперчувствительности стриарных дофаминовых рецепторов (дискинезии “пика дозы”), а пульсирующая стимуляция сопровождается дополни-

тельно извращением профиля чувствительности рецепторов и периодически возникающими “блоками” мембранного потенциала [4, 11, 14].

В-третьих, показано, что дискретная пульсирующая стимуляция дофаминовых рецепторов приводит к пластическим изменениям экспрессии некоторых опиоидных генов (пре-проэнкефалины А и В), продукты которых являются ко-трансммитерами стриарных ГАМК-ергических проекционных нейронов [12, 21]. Нарушение активации этих нейронов, контролирующих динамические взаимодействия наружного и внутреннего сегментов бледного шара с черной субстанцией, приводит, в свою очередь, к дестабилизации всей системы базальных ганглиев и значительным изменениям паттерна разрядов различных популяций нейронов [15].

Следует добавить, что развитию осложнений хронической леводопа-терапии способствуют и факторы периферической фармакокинетики. Так, хорошо известно снижение биодоступности леводопы в результате нарушения перистальтики желудочно-кишечного тракта, конкуренции с пищевыми аминокислотами при преодолении гастроинтестинального и гематоэнцефалического барьеров и др. [1, 4, 8].

Таким образом, основные проблемы, связанные с хроническим, долговременным применением леводопы, обусловлены нефизиологическим пульсирующим режимом стимуляции стриарных постсинаптических дофаминовых рецепторов в условиях прогрессирующей гибели дофаминергических нейронов среднего мозга. Отметим при этом, что реакция на леводопу сохраняется на всем протяжении болезни Паркинсона (возникающие ограничения касаются лишь **стабильности** достигаемого эффекта), а многолетние предположения о возможном токсическом эффекте леводопы не нашли своего клинического подтверждения [13]. Более того, согласно современным представлениям, неоправданно отсроченное назначение леводопы может нивелировать имеющийся терапевтический потенциал за-

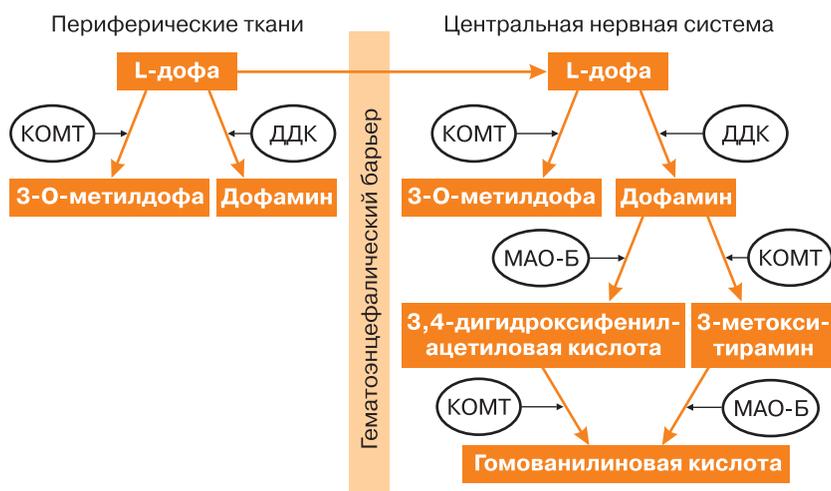
местительной терапии и, тем самым, оказать неблагоприятное влияние на прогноз болезни и качество жизни.

С учетом вышесказанного предложено несколько стратегий повышения стабильности эффекта леводопы в поздней стадии болезни Паркинсона:

- применение агонистов дофаминовых рецепторов в виде оральных форм, кожного пластыря (ротиготин) или подкожного введения (апоморфин);
- воздействие на фармакокинетику леводопы – улучшение ее абсорбции в кишечнике и последующего транспорта (нормализация перистальтики желудочно-кишечного тракта, гипопротеиновая диета);
- манипуляции с дозой, временем и кратностью приема леводопы (более дробное и частое применение препарата и т.д.);
- применение особых лекарственных форм леводопы – препаратов пролонгированного действия (мадопар ГСС, синемет CR и их аналоги) либо, по показаниям, быстрорастворимых форм;
- видоизменение системного пути введения леводопы (интрадуоденальное введение леводопы с помощью специальной помпы и гелевой системы – препарат дуодопа);
- дополнительное ингибирование периферического метаболизма леводопы и пролонгация ее терапевтического эффекта с помощью ингибиторов катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) – энтакапона и толкапона.

Три последних указанных подхода знаменуют собой реализацию на практике концепции **постоянной дофаминергической стимуляции**, которая в настоящее время считается ключевой в преодолении существующих ограничений хронического применения леводопа-содержащих препаратов [20].

Ингибиторы КОМТ были широко внедрены в клиническую практику на рубеже 1980–1990-х годов. Данные препараты не оказывают самостоятельного противопаркинсонического эффекта – они были синтезированы для **стабилизации концентрации**



**Рис. 1.** Периферический и центральный метаболизм леводопы (L-дофа). КОМТ – катехол-О-метилтрансфераза, ДДК – дофа-декарбоксилаза, MAO-Б – моноаминоксидаза Б.

**леводопы в головном мозге.** Реализация этой задачи осуществляется за счет торможения катехол-О-метилтрансферазы – фермента, способствующего метилированию леводопы в периферических и центральных тканях (рис. 1). Наиболее известны два представителя данного класса – энтакапон и толкапон. Энтакапон оказывает только периферический эффект, тогда как толкапон в силу своей способности проникать через гематоэнцефалический барьер обладает как периферическим, так и центральным действием. Толкапон, однако, характеризуется выраженной гепатотоксичностью, что существенно ограничивает его клиническое применение.

Энтакапон применяется с каждым приемом леводопы, 200 мг на прием (до 2000 мг в сутки, т.е. до 10 приемов препарата). Энтакапон увеличивает биодоступность леводопы и удлиняет период ее полужизни на 50–80%, что подтверждается данными позитронно-эмиссионной томографии мозга, свидетельствующими об удлинении периода накопления флуородопы в нигростриарных синапсах под воздействием энтакапона [17]. Этому соответствуют и результаты проведенных клинических (в том числе двойных слепых рандомизированных) исследований энтакапона: авторами отмечено увеличение длительности действия леводопы (до 80%), увеличение

суммарной длительности периода “включения” на протяжении суток (до 2 ч), снижение суммарного периода “выключения” (до 1,5 ч) [6, 10, 16]. На фоне применения энтакапона уменьшается также тяжесть паркинсонического синдрома и улучшается повседневная активность больных [6, 17], что позволяет во многих случаях снизить дозу леводопы на 15–20%. Немаловажно отметить, что наступление эффекта стандартной леводопы при добавлении энтакапона остается прежним, поэтому обычно больные достаточно легко переносят назначение препарата.

В связи с доказанным фактом улучшения фармакокинетики леводопы под воздействием ингибиторов КОМТ (существенное снижение размаха колебаний концентрации леводопы в крови) и современными представлениями о патогенезе флуктуаций и дискинезий при болезни Паркинсона в последнее время ставится вопрос о нейропротективном потенциале ингибиторов КОМТ при их более раннем назначении у больных, имеющих стабильный ответ на леводопу [20]. Предполагается, что раннее назначение препаратов леводопы в комбинации с энтакапоном может обеспечить более физиологическую стимуляцию дофаминергических рецепторов и отсрочить наступление стандартных осложнений леводопы-терапии.

В начале 2000-х годов компанией “Орион Фарма” был внедрен в клиническую практику новый комбинированный препарат леводопы – Сталево, представляющий собой комбинацию леводопы, карбидопы и энтакапона. Несомненными преимуществами данного препарата являются удобство приема (одна таблетка вместо двух) и наличие трех различных дозировок – Сталево-50, Сталево-100 и Сталево-150 (содержание леводопы и карбидопы 50 : 12,5, 100 : 25 и 150 : 37,5 соответственно). В каждой таблетке содержание энтакапона является фиксированным – 200 мг, таблетки не могут дробиться при приеме. Основным показанием к назначению Сталево является наличие предсказуемых леводопы-ассоциированных флуктуаций симптоматики паркинсонизма, хотя препарат может приниматься и при стабильном предшествующем эффекте леводопы, а также в качестве впервые назначенного леводопы-содержащего средства. Основные принципы перевода больных с традиционных леводопы-препаратов на Сталево сформулированы в ряде публикаций [5, 6]. Отметим, что перевод со стандартного препарата (мадопар, наком) на Сталево может проходить одновременно с предшествующего дня на следующий, а рекомендуемая дозировка леводопы в составе Сталево должна быть либо эквивалентной стандартному препарату, либо на 5–10% ниже. Допускается комбинация Сталево с дополнительным количеством леводопы в составе стандартного препарата – в случае необходимости приема разовой дозы 200 мг и выше, кратность приема леводопы в большинстве случаев остается прежней или снижается на 1–2 приема.

В нашей стране имеется предварительный опыт применения препарата Сталево при болезни Паркинсона у 15 пациентов с феноменом “истощения” дозы, показавший редукцию моторных флуктуаций, снижение показателей выраженности двигательных нарушений в периоде “выключения”, общее улучшение двигательной и повседневной активности

пациентов, а также хорошую переносимость препарата [6]. Нами проведено более широкое мультицентровое открытое исследование эффективности Сталево у больных болезнью Паркинсона, осложненной предсказуемыми двигательными флуктуациями (исследование START).

## Материал и методы исследования

В исследование были включены 42 больных (27 мужчин и 15 женщин) с болезнью Паркинсона, имеющих клинические признаки двигательных флуктуаций, связанных с приемом леводопы. Наличие феноменов “истощения” дозы, “включения-выключения” и моторных флуктуаций оценивалось клинически на основании осмотра и по результатам заполнения пациентом унифицированного вопросника, оценивающего колебания моторики, а также на основании заполнения дневника пациента с почасовой оценкой состояния на протяжении суток (“включение”, “выключение”, наличие или отсутствие флуктуаций). В исследование не включались больные со стадией заболевания свыше 3 по функциональной шкале Hoehn–Yahr, а также пациенты, принимающие высокую дозу леводопы (свыше 750 мг в сутки), имеющие высокую кратность приема леводопы (свыше 5 раз в сутки), принимавшие ингибиторы КОМТ в последние 3 мес либо использующие более одной дозы в сутки препаратов леводопы контролируемого (замедленного) действия. Наличие ежедневных непредсказуемых флуктуаций, выраженных дискинезий, клинически значимых отклонений рутинных анализов либо изменений со стороны внутренних органов также служило противопоказанием для включения больных в исследование. Возраст больных, включенных в исследование, составил от 40 до 78 лет (средний возраст –  $60,5 \pm 9,6$  лет), длительность заболевания – от 2 до 23 лет (средняя длительность –  $8,8 \pm 3,4$  года). Доза леводопы, принимаемая пациентами на момент начала исследования, составила в среднем  $495 \pm 75,6$  мг.

Перевод пациентов с традиционных препаратов леводопы на Сталево осуществлялся в соответствии со стандартными рекомендациями [5, 6] исходя из наличия дозировок Сталево-100 и Сталево-150. Оценка эффективности препарата осуществлялась на основании:

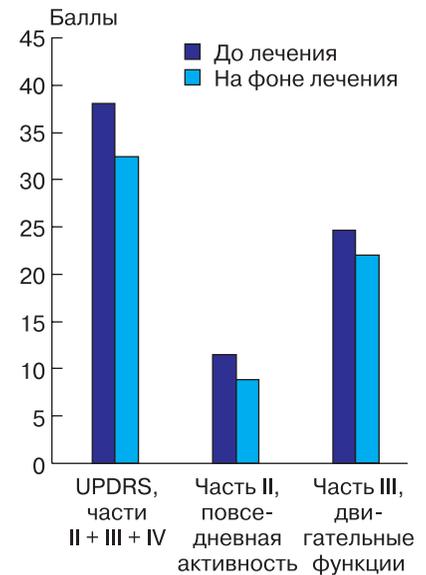
- II–IV частей Унифицированной рейтинговой шкалы оценки болезни Паркинсона (UPDRS) – повседневная активность, двигательные нарушения, осложнения лечения;
- вопросника колебаний моторики;
- дневника пациента;
- анализа изменений суточной дозы леводопы.

Указанная комплексная оценка состояния больных проводилась исходно, в конце 2-й и 6-й недель лечения препаратом Сталево (дневник пациента заполнялся до начала курса лечения и по его окончании). Был предусмотрен также телефонный контакт между врачом и пациентом на 3-й день от начала приема больным Сталево.

## Результаты и обсуждение

Из 42 больных, вошедших в исследование, 41 пациент закончил полный 6-недельный курс лечения препаратом Сталево. В результате проведенного лечения (рис. 2) был выявлен отчетливый положительный эффект Сталево, проявлявшийся достоверным снижением суммарных балльных показателей тяжести двигательных нарушений по II–IV частям шкалы UPDRS (на 15%) и, отдельно, по II и III частям шкалы UPDRS – на 12,6 и 10,9% соответственно. Не выявлено достоверных различий между балльными исходными и конечными показателями по IV части шкалы UPDRS (осложнения лечения), хотя при этом отмечена тенденция к уменьшению числа баллов после окончания терапии.

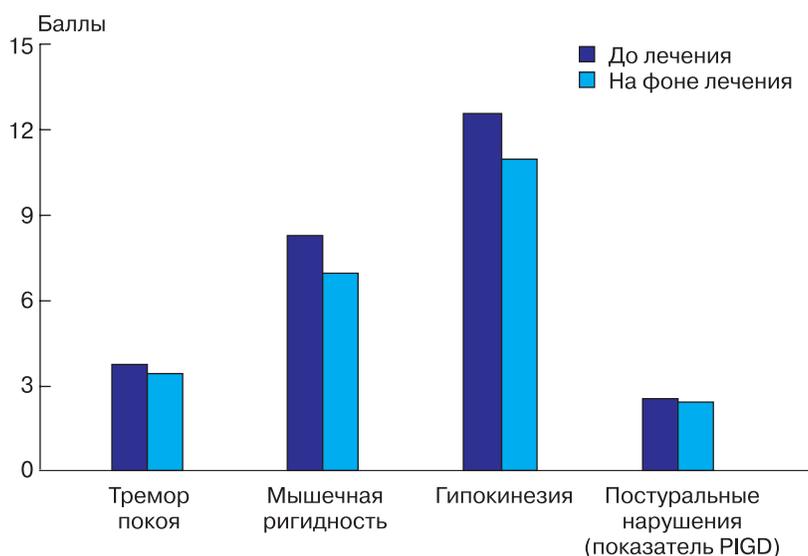
При анализе динамики отдельных симптомов (групп симптомов) болезни Паркинсона (рис. 3), оцениваемых как общая сумма баллов соответствующих пунктов раздела III шкалы UPDRS, нами на фоне лечения препаратом отмечено уменьшение выраженности тремора покоя, мышечной



**Рис. 2.** Общая динамика двигательных функций и повседневной активности на фоне лечения препаратом Сталево.

ригидности, гипокинезии и лишь минимально постуральных нарушений (показатель PIGD). Статистически значимыми при этом ( $p < 0,05$ ) были лишь изменения мышечного тонуса и гипокинезии. Отметим, что улучшение показателей по разделу “гипокинезия” и (в меньшей степени) по разделу “мышечная ригидность” было достаточно отчетливым уже к промежуточному осмотру в конце 2-й недели лечения препаратом Сталево и достигало своего максимума к окончанию 6-недельного курса терапии.

У 37 из 42 больных (88,1%) применение Сталево сопровождалось четким увеличением продолжительности действия леводопы, в том числе у 23 больных – сглаживанием или полным исчезновением феномена “истощения” дозы и у 14 – укорочением периодов “выключения” (рис. 4). Продолжительность периода “выключения” на протяжении суток снизилась в среднем на 1,4 ч (25,0%), при этом длительность периода “включения”, сопровождающегося дискинезиями, также уменьшилась на 0,4 ч при достигнутом снижении общей суточной дозы леводопы в среднем на 9,8%. Длительность периода “включения” (без дискинезий) возросла на 1,2 ч (15,2%).



**Рис. 3.** Динамика основных двигательных симптомов на фоне лечения препаратом Сталево.

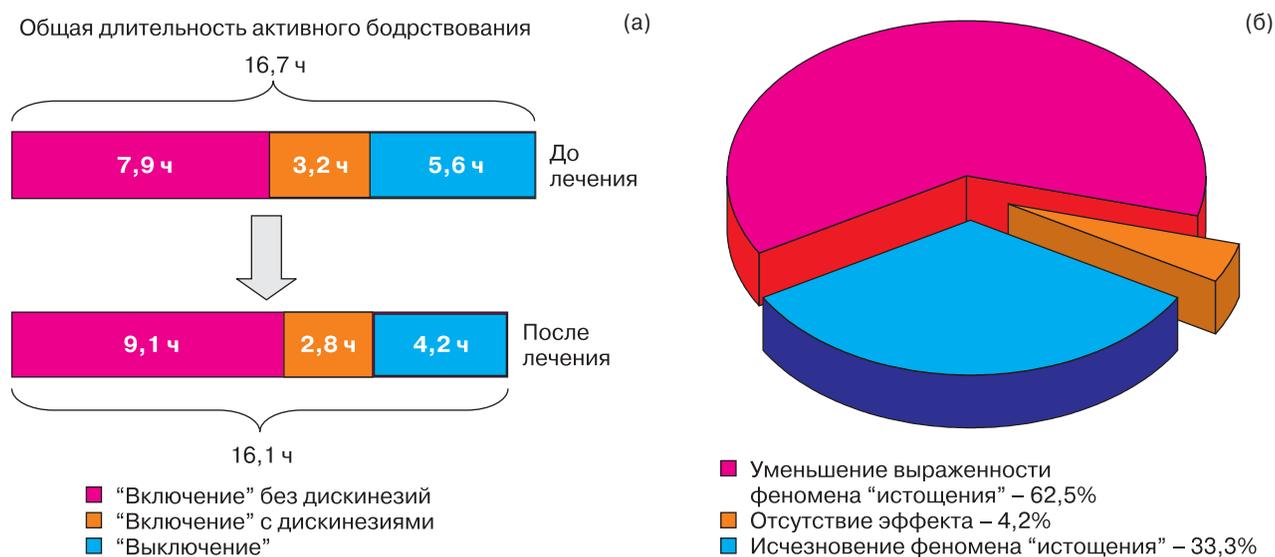
Важно подчеркнуть, что одномоментный переход с традиционных препаратов леводопы на Сталево происходил без каких-либо сложностей, а эффект удлинения действия очередной дозы препарата отмечался буквально с первого дня. Лишь в одном случае отмечалась непереносимость Сталево (тошнота, предобморочные состояния с падением артериального давления), потребовавшая отмены препарата; еще у 4 больных имело место усиление дискинезий “пика дозы” (в двух случаях не потребовавшее ка-

ких-либо вмешательств, а в двух других – купированное снижением дозировки препарата). Отметим, что возможность усиления дискинезий относится к числу ожидаемых осложнений приема Сталево (наличие выраженных дискинезий “пика дозы” считается относительным противопоказанием к назначению препарата), поэтому у соответствующих пациентов при переходе с любого препарата леводопы на Сталево требуется особенно внимательный пересчет дозы, ориентированный на небольшое снижение об-

щей суточной дозировки леводопы (но не более чем на 10–15%).

Таким образом, у абсолютного большинства больных болезнью Паркинсона Сталево характеризуется хорошей переносимостью. Всё вышеуказанное существенно расширяет возможности использования Сталево в амбулаторной практике.

Наш опыт подтверждает результаты исследований ряда авторов, продемонстрировавших существенные преимущества Сталево над другими леводопа-содержащими препаратами с точки зрения эффективного контроля суточных флуктуаций симптоматики паркинсонизма [5, 6]. Не вызывает сомнений, что именно с использованием Сталево в ближайшие годы будет связана наиболее реальная возможность осуществления стратегии постоянной дофаминергической стимуляции у пациентов с болезнью Паркинсона [20]. На настоящем этапе весьма интересным и актуальным является вопрос о потенциально важной роли Сталево на ранней стадии болезни Паркинсона, при первом назначении леводопы конкретному больному: целью назначения препарата в данном случае будет являться нейропротекция и профилактика (отсрочивание) появления флуктуаций клинической симптоматики. Это потребует серьезных сравнительных и



**Рис. 4.** Эффект Сталево в отношении двигательных флуктуаций. а – изменение выраженности синдрома “включения-выключения” на фоне лечения (18 больных). б – изменение выраженности феномена “истощения” дозы на фоне лечения (24 больных).

долговременных исследований характера прогрессирования болезни Паркинсона в группах больных, с самого начала получавших Сталево либо стандартные формы леводопы. Дополнительной, пока не до конца решенной задачей здесь станет внедрение в исследовательскую и клиническую практику надежных маркеров прогрессирования нейродегенеративного процесса при болезни Паркинсона, и успех на этом пути будет связан в первую очередь с развитием ряда новейших нейровизуализационных и нейрофизиологических технологий.

### Список литературы

1. Голубев В.Л. и др. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М., 1999.
2. Иллариошкин С.Н. // Рус. мед. журн. 2004. № 10. С. 604.
3. Левин О.С. // Атмосфера. Нервные болезни. 2005. № 1. С. 10.
4. Нодель М.Р., Яхно Н.Н. // Неврол. журн. 2007. № 2. С. 26.
5. Сталево: Монография по препарату. М., 2006.
6. Федорова Н.В. и др. // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2006. № 9. С. 39.
7. Шток В.Н., Федорова Н.В. Лечение паркинсонизма. М., 1997.
8. Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению / Под ред. Штока В.Н. и др. М., 2002.
9. Ahlskog J., Muenter M. // Mov. Dis. 2001. V. 16. P. 448.
10. Brooks D.J., Sagar H. J. // Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2003. V. 74. P. 1071.
11. Brotchie J. et al. // J. Neural Transm. 2004. V. 22. P. 601.
12. Henry B. et al. // Exp. Neurol. 2003. V. 183. P. 458.
13. Koller W.C., Tse W. // Neurology. 2004. V. 62. Suppl. 1. P. S1.
14. Olanow C.W. // Ann. Rev. Med. 2004. V. 55. P. 41.
15. Papa S.M. et al. // Ann. Neurol. 1999. V. 46. P. 732.
16. Poewe W.H. et al. // Acta Neurol. Scand. 2002. V. 105. P. 245.
17. Ruottinen H.M. et al. // Proc. of the XIII Int. Congress on Parkinson's Disease. Vancouver, 1999.
18. Stacy M. // New Horizons in Levodopa Therapy. Glasgow, 2006. P. 19.
19. Stacy M. et al. // Mov. Dis. 2005. V. 20. P. 726.
20. Stocchi F., Olanow C.W. // Neurology. 2004. V. 62. P. 23.
21. Tel B.C. et al. // Neuroscience. 2002. V. 115. P. 1047. ●



## Продолжается подписка на научно-практический журнал "Атмосфера. Нервные болезни"

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства "Роспечать" – 80 руб., на один номер – 40 руб.

**Подписной индекс 81610.**



## Продолжается подписка на журнал "Лечебное дело" – периодическое учебное издание РГМУ

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства "Роспечать" – 60 руб., на один номер – 30 руб.

**Подписной индекс 20832.**



## Продолжается подписка на научно-практический журнал "Атмосфера. Пульмонология и аллергология"

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства "Роспечать" – 100 руб., на один номер – 50 руб.

**Подписной индекс 81166.**