

ПРИМЕНЕНИЕ ТРЕХКОМПОНЕНТНОЙ ФОРМЫ ЛЕВОДОПЫ (ЛЕВОДОПА/КАРБИДОПА/ЭНТАКАПОН) ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НОЧНЫХ СИМПТОМОВ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Т.К. Кулуа, Н.В. Фёдорова

Кафедра неврологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России;
Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1;
Центр экстрапирамидных заболеваний нервной системы Минздрава России;
Россия, 125101, Москва, 2-й Боткинский проезд, 5.

Контакты: Наталия Владимировна Фёдорова natalia.fedorova@list.ru

Цель исследования — описать клинический случай поздней стадии болезни Паркинсона (БП) с ночными симптомами и флюктуациями и представить успешный опыт применения трехкомпонентного препарата Сталево (леводопа/карбидопа/энтакапон) в виде однократной дозы перед сном.

Больной В., 72 лет, обратился на кафедру неврологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» с жалобами на скованность движений, невозможность самостоятельно повернуться в постели, болезненные мышечные крампи, поверхностный сон с пробуждениями, частое мочеиспускание (5–6 раз) в ночной период. Первые симптомы появились 12 лет назад, когда больной стал отмечать медлительность, изменение почерка, неловкость при выполнении мелких движений правой рукой. С учетом симптоматики (выраженная ночная акинезия, гиперактивный мочевой пузырь, нарушения сна, крампи) и по результатам обследования установили диагноз: БП, акинетико-ригидная форма, степень тяжести 4 по шкале Хён–Яра. Проведена следующая коррекция терапии: доза амантадина осталась прежняя — 300 мг/сут, последний прием рекомендован не позднее 16.00, суточная доза леводопы — 700 мг, доза леводопы/бенсеразиды — 550 мг/сут (1 табл. × 3/4 табл. × 1 табл.). Вечерний прием леводопы заменен на трехкомпонентный препарат Сталево (леводопа 150 мг/карбидопа 37,5 мг/энтакапон 200 мг).

Результаты. Через 3 мес у пациента наблюдались уменьшение ночной и утренней акинезии, числа мочеиспусканий в ночное время (до 1 раза за ночь), болезненных судорог в икроножных мышцах, улучшение походки и сна.

Заключение. Применение комбинированного трехкомпонентного препарата Сталево (леводопа/карбидопа/энтакапон) эффективно в лечении БП на поздних стадиях. Его назначение в виде однократной дозы перед сном привело к регрессу ночных симптомов, улучшению сна и уменьшению выраженности моторных флюктуаций.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, ночной симптом, нарушение сна, моторная флюктуация, ночная лекарственная дискинезия, ночная акинезия, синдром беспокойных ног, крампи, леводопа/карбидопа/энтакапон, Сталево

DOI: 10.17650/1818-8338-2015-9-2-53-58

USE OF THREE-COMPONENT LEVODOPA (LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE) TO CORRECT NOCTURNAL SYMPTOMS OF PARKINSON'S DISEASE

T. K. Kulua, N. V. Fedorova

Department of Neurology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia;
2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia;
Center of Extrapyramidal Diseases, Ministry of Health of Russia; 5 2nd Botkinsky Proezd, Moscow, 125101, Russia

Objective: to describe a clinical case of late-stage Parkinson's disease (PD) with nocturnal symptoms and fluctuations and to present successful experience in using the three-component drug Stalevo (levodopa/carbidopa/entacapone) as a single dose prior to sleep.

Patient V. aged 72 years took medical advice at the Department of Neurology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, for complaints of constrained movements, inability to turn in bed independently, painful muscle cramps, light sleep with nocturnal awakenings, and frequent (5–6 times) urinations at night. The first symptoms of the disease appeared 12 years ago when the patient began to notice sluggishness, altered handwriting, and clumsiness during small movements of the right hand. By taking into account symptoms (obvious nocturnal akinesia, overactive bladder, sleep disorders, and cramps) and the results of his examination, the patient was diagnosed with the akinetic-rigid form of PD (4 Hoehn–Yahr scores). Therapy was corrected as follows: the dose of amantadine remained the same (300 mg); its last administration is recommended to be at 16:00; the daily dose of levodopa was 700 mg; that of levodopa/benserazide was 550 mg/day (1 tablet × 3/4 tablet × 1 tablet). The evening intake of levodopa was changed for that of the three-component drug Stalevo (levodopa 150 mg/carbidopa 37.5 mg/entacapone 200 mg).

Results. After 3 months, the patient was observed to have significant health improvement: reduced nocturnal and morning akinesia, better gait, a considerably smaller number of nocturnal urinations (less than once per night), regression of painful calf muscle cramps, and improved sleep.

Conclusion. The three-component drug Stalevo (levodopa/carbidopa/entacapone) is effective in treating late-stage PD. Its use as a single dose before going to bed has led to regressive nocturnal symptoms, better sleep, and lower motor fluctuations.

Key words: Parkinson's disease, nocturnal symptoms, sleep disorders, motor fluctuations, drug-induced nocturnal dyskinesias, nocturnal akinesia, restless legs syndrome, cramps, levodopa/carbidopa/entacapone, Stalevo

Введение

Нарушение сна является наиболее значимым немоторным симптомом болезни Паркинсона (БП), от которого страдают фактически все пациенты с БП [1–5].

Данные о распространенности нарушения сна при БП варьируют у разных авторов от 40 до 90 % [1]. Поверхностный сон с частыми пробуждениями и трудности засыпания — самые ранние и частые выявляемые признаки, которые приводят к уменьшению общей продолжительности ночного сна, повышенной утомляемости и сонливости в дневное время [1, 2]. Из-за симптомов паркинсонизма в вечерний и ночной периоды, акатизии, синдрома беспокойных ног (СБН), тревоги, депрессии, приема противопаркинсонических средств у 2/3 лиц с БП возникает нарушение засыпания [3, 4]. Частые ночные пробуждения отмечают у 90 % пациентов с БП, они связаны с нарастанием симптомов паркинсонизма в ночное время и сокращением фазы быстрого сна (REM-фазы). Пробуждения и трудности засыпания могут являться результатом непосредственного влияния болезни на структуру сна [5].

Ночные симптомы БП зависят от клинической формы, степени тяжести и темпа прогрессирования заболевания, обычно проявляются на развернутых стадиях и чаще встречаются у больных с акинетико-ригидной формой БП. Наличие в клинической картине ночных симптомов БП значительно увеличивает степень выраженности эмоциональных нарушений и ухудшает повседневную активность и качество жизни пациентов.

Описание случая

Пациент В., 72 лет, обратился на кафедру неврологии Российской медицинской академии последипломного образования и в Центр экстрапирамидных заболеваний нервной системы с жалобами на скованность движений, невозможность самостоятельно повернуться в постели, болезненные мышечные судороги, поверхностный сон с пробуждениями и частое мочеиспускание (5–6 раз) в ночной период. Первые симптомы появились 12 лет назад, когда больной стал отмечать медлительность, изменение почерка, неловкость при выполнении мелких движений правой рукой. В 2003 г. был поставлен диагноз БП. Назначен амантадин в дозе 300 мг/сут с незначительным эффектом. Прием препаратов леводопы начал с 2005 г. На момент осмотра (апрель 2015 г.) принимает аман-

тадин в дозе 300 мг/сут, двухкомпонентный препарат леводопы/бенсеразид 700 мг/сут (1 табл. × 3/4 табл. × 1 табл. × 3/4 табл.).

Клиническая картина: гипомимия, гипокинезия, значительное повышение тонуса по пластическому типу (больше справа), двухсторонний ахейрокинез, выраженная поструральная нестабильность, ночная акинезия (самостоятельно не может повернуться в постели), никтурия (до 5–6 мочеиспусканий за ночь), нарушение сна (поверхностный сон с частыми ночными пробуждениями), крампи. Поставлен диагноз: БП, акинетико-ригидная форма, степень тяжести 4 по шкале Хён–Яра.

Проведена следующая коррекция терапии: суточные дозы амантадина и леводопы остались прежними — 300 и 700 мг соответственно, но с учетом нарушения сна последний прием амантадина рекомендован не позднее 16.00; доза леводопы/бенсеразида была уменьшена до 550 мг/сут (1 табл. × 3/4 табл. × 1 табл.). Кроме того, вечерний прием леводопы заменен на трехкомпонентный препарат Сталево (леводопы/карбидопы/энтакапон) в дозе, эквивалентной дозе двухкомпонентного препарата леводопы (1 табл.: леводопы 150 мг/карбидопы 37,5 мг/энтакапон 200 мг). При повторном осмотре через 3 мес пациент отметил уменьшение ночной и утренней акинезии, числа мочеиспусканий (до 1 раза) в ночное время, болезненных судорог в икроножных мышцах, улучшение походки и сна.

Обсуждение

Применение трехкомпонентного препарата Сталево (леводопы/карбидопы/энтакапон) в виде однократной дозы перед сном обеспечило регресс ночных симптомов БП (акинезии, никтурии и нарушения сна).

Более чем у 90 % пациентов с БП выявляются симптомы заболевания, проявляющиеся в ночной период с разной степенью выраженности [1–5]. В настоящее время многие авторы выделяют моторные и немоторные симптомы БП [1, 3, 4].

К моторным ночным симптомам относятся ночные акинезия и акатизия, крампи, дистония, СБН и периодические движения конечностями.

Немоторные ночные симптомы: нарушения сна (трудность засыпания, поверхностный сон с частыми ночными пробуждениями, раннее пробуждение и тесно связанная с ними чрезмерная дневная сонливость),

вегетативные нарушения (никтурия, ночное недержание мочи, гипергидроз, панические атаки ночью), аффективные и психотические расстройства (ночные кошмары, галлюцинации, иллюзии и психомоторное возбуждение во сне).

Ночная акинезия выявляется у 60–80 % пациентов с БП. Больные оказываются не в состоянии регулярно менять позу во время сна, что приводит к нарастающему дискомфорту и пробуждению [1, 3].

У некоторых пациентов с БП в вечерний и ночной периоды появляется чувство беспокойства, императивно заставляющее их совершать движения (ночная акатизия). При БП акатизия нередко возникает у больных с моторными флюктуациями, вызванными длительным приемом леводопы, особенно во время прекращения действия очередной дозы, либо в период начала и прекращения действия дозы (как разновидность двухфазной дискинезии).

У 55 % пациентов с БП ночью возникают крампи — болезненные произвольные мышечные спазмы, чаще в мышцах голени и стопы, реже в двуглавой мышце плеча или разгибателях пальцев кисти, продолжающиеся от нескольких секунд до нескольких минут.

СБН характеризуется неприятными ощущениями в нижних конечностях, проявляющиеся в покое в вечернее и ночное время, вынуждающие больного совершать устраняющие их движения и часто приводящие к нарушению сна. По данным K.R. Chaudhuri и соавт. [3, 4], СБН выявляется у 19,5 % пациентов с БП, а по F. Stocchi и соавт. [2] — в 6,25 % случаев. Нарушения сна при СБН усугубляют периодические движения конечностями, которые возникают во сне у 80 % лиц с СБН.

Ночные лекарственные дискинезии также являются моторными ночными симптомами БП. К ним относятся хореоформный гиперкинез, оромандибулярная дискинезия, реже — миоклония, тики. Ночная дистония периода «выключения» часто бывает болезненной и значительно нарушает сон.

Наиболее социально дезадаптирующим вегетативным расстройством считается нарушение мочеиспускания, которое развивается при прогрессировании БП в 60–80 % случаев и представлено в основном синдромом гиперактивного мочевого пузыря. Согласно исследованию A.J. Lees и соавт. [1], у 70 % лиц с БП выявляется никтурия — любое пробуждение от сна, за которым следует мочеиспускание, а также обильное ночное мочеиспускание.

«Золотой стандарт» фармакотерапии БП — назначение препаратов леводопы, которые у большинства пациентов производят значительный терапевтический эффект, уменьшая выраженность основных симптомов (ригидности, гипокинезии и тремора). Леводоба обычно хорошо переносится, улучшает повседневную активность и качество жизни больных, снижает смертность при БП и увеличивает продолжительность

2–4-й стадий заболевания без прогрессирования [2, 3]. К недостаткам леводопы следует отнести: низкую биодоступность, непостоянную абсорбцию в желудочно-кишечном тракте, короткий период полужизни в плазме, пульсирующую, нефизиологическую стимуляцию рецепторов дофамина при прогрессирующей гибели nigrostriарных нейронов, постепенное снижение фармакотерапевтического эффекта с течением заболевания, развитие лекарственных дискинезий, а также двигательных флюктуаций, которые возникают более чем у 40 % больных уже после 2–3 лет постоянного приема. В среднем риск появления двигательных флюктуаций и дискинезий увеличивается на 10 % в год при продолжительной леводопатерапии. Моторные флюктуации развиваются в случаях, если погибает более 95 % nigrostriарных нейронов, клинически чаще всего проявляются феноменом «изнашивания» («истощения») эффекта дозы [4–6].

Широкий спектр ночных симптомов и их комбинация у пациентов с БП требует индивидуального подхода к проведению корригирующей терапии.

Лицам с нарушением сна в первую очередь выполняют коррекцию дофаминергической терапии и рекомендуют соблюдение гигиены сна: ложиться спать и вставать в одно и то же время, создавать спокойные условия в комнате для ночного сна, исключить дневной сон, не употреблять на ночь алкоголь, никотин, чай или кофе, избегать по возможности перед сном физическую и умственную нагрузку, а также стрессовые ситуации.

Для выявления и оценки степени выраженности ночных симптомов БП пациентов обследуют с помощью наиболее распространенных шкал и опросников, шкалы сна БП (PDSS) [7] и шкалы сонливости Эпворта (ESS) [8]. В зависимости от их характера проводят индивидуальную коррекцию дофаминергической терапии.

Проводимые в Центре экстрапирамидных заболеваний нервной системы открытое рандомизированное перекрестное исследование, посвященное изучению фармакокинетики однократной дозы леводоба/карбидоба/энтакапон 200 и леводоба/карбидоба контролируемого высвобождения 200, а также изучение эффективности леводоба/карбидоба/энтакапон коррекции ночных симптомов БП при приеме однократной дозы перед сном показали статистически значимое снижение выраженности симптомов БП, проявляющихся в ночное время [9–12].

Коррекция симптомов БП, в том числе нарушения сна, сама по себе приводит к уменьшению чрезмерной дневной сонливости. Однако пациентам с тяжелой степенью БП по шкале сонливости Эпворта необходимо снижение дозы агониста дофаминовых рецепторов вплоть до полной его отмены.

Если проводимая терапия оказывается неэффективной, рекомендованы более объективные методы исследования (полисомнография или актиграфия).

Примеры перехода с двухкомпонентного препарата леводопы на Сталево

Ранее применявшаяся схема приема	Новая схема приема
Леводопа/бензеразид 50/12,5, 3 раза в сутки (суточная доза леводопы 150 мг)	Сталево 50, 3 раза в сутки (суточная доза леводопы 150 мг)
Леводопа/бензеразид 100/25, 4 раза в сутки (суточная доза леводопы 400 мг)	Сталево 100, 4 раза в сутки (суточная доза леводопы 400 мг)
Леводопа/бензеразид с замедленным высвобождением 100/25, 2 табл. 3 раза в сутки (суточная доза леводопы 600 мг)	Сталево 100 + леводопа/бензеразид 100/25, 3 раза в сутки (суточная доза леводопы 600 мг)
Леводопа/карбидопа 125/12,5, 4 раза в сутки (суточная доза леводопы 500 мг)	Сталево 150, 3 раза в сутки (суточная доза леводопы 450 мг)
Леводопа/карбидопа 250/25, 4 раза в сутки (суточная доза леводопы 1000 мг)	1-й вариант: Сталево 150 + леводопа/бензеразид 100/25, 4 раза в сутки (суточная доза леводопы 1000 мг) 2-й вариант: Сталево 100 + леводопа/карбидопа 125/12,5, 4 раза в сутки (суточная доза леводопы 900 мг)
Леводопа/карбидопа 250/25, 3 раза в сутки (суточная доза леводопы 750 мг)	Сталево 50 + леводопа/бензеразид 200/50, 3 раза в сутки (суточная доза леводопы 750 мг)

Таким образом, очевидна необходимость диагностики, оценки степени выраженности и комплексного лечения проявлений БП в ночное время, что позволяет существенно улучшить показатели качества жизни и повседневную активность.

На протяжении последних нескольких десятилетий для лечения пациентов с БП применяют двухкомпонентные препараты, содержащие леводопу и ингибитор периферической ДОФА-декарбоксилазы (ДДК), вызывающий торможение периферического декарбоксилирования леводопы. В качестве ингибиторов ДДК используются бензеразид и карбидопа, их добавление позволило в несколько раз увеличить биодоступность леводопы и уменьшить число побочных эффектов. В настоящее время применяют стандартные формы с коротким периодом полужизни леводопы, быстрорастворимые и пролонгированные формы с постепенным ее высвобождением в желудке.

Основными причинами развития моторных флюктуаций, в том числе ночной акинезии при БП являются колебания концентрации леводопы в плазме крови из-за короткого периода полужизни двухкомпонентных препаратов (леводопа/ингибитор ДДК).

С 2003 г. для лечения БП используется трехкомпонентный препарат Сталево, содержащий леводопу, карбидопу и ингибитор катехол-О-метилтрансферазы (энтакапон), позволяющий создать более равномерную концентрацию леводопы в плазме крови, что обеспечивает постоянную, близкую к физиологическим

условиям стимуляцию дофаминовых рецепторов. Преимуществом трехкомпонентного препарата Сталево:

- более высокая биодоступность леводопы;
- увеличение периода полужизни леводопы в крови до 85 %;
- более стабильная и высокая концентрация леводопы в крови;
- увеличение продолжительности действия каждой принятой дозы леводопы.

Леводопа в составе Сталево лишается своего главного недостатка — короткого периода полужизни в плазме — который предопределяет пульсирующую стимуляцию дофаминовых рецепторов полосатого тела.

Таким образом, комбинация леводопы с карбидопой и энтакапоном в составе Сталево может обеспечивать более физиологичную тоническую активацию дофаминовых рецепторов.

Если после приема двухкомпонентного препарата леводопы у пациента с БП развиваются моторные флюктуации, его рационально перевести на трехкомпонентный препарат, содержащий энтакапон (см. таблицу).

Заключение

Для коррекции основных проявлений БП в ночное время целесообразно и фармакоэкономически выгодно назначение трехкомпонентной формы леводопы — леводопа/карбидопа/энтакапон в виде однократной дозы перед сном [11, 12].

ЛИТЕРАТУРА

1. Lees A.J., Blackburn N.A., Campbell V.L. The nighttime problems of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1988;11(6):512–9.
2. Stocchi F., Brusa L., Vacca L. et al. Sleep disturbances in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2000;7(Suppl 4):21–5.
3. Chaudhuri K.R. Nocturnal symptom complex in PD and its management. *Neurology* 2003;61(6 Suppl 3):S17–23.

4. Chaudhuri K.R., Pal S., Bridgman K., Trenkwalder C. Achieving 24-hour control of Parkinson's disease symptoms; use of objective measures to improve nocturnal disability. *Eur Neurol* 2001;46(Suppl 1):3–10.
5. Suzuki K., Miyamoto M., Miyamoto T. et al. Sleep disturbances associated with Parkinson's disease. *Parkinsons Dis.* 2011.
6. Ferreira J.J., Katzenschlager R., Bloem B.R. et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013;20(1):5–15.
7. Chaudhuri K.R., Pal S., DiMarco A. et al. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73(6):629–35.
8. Johns M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Ep – worth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14(6):540–5.
9. Kuoppamaki M., Korpela K., Marttila R. et al. Comparison of pharmacokinetic profile of levodopa throughout the day between levodopa/carbidopa/entacapone and levodopa/carbidopa when administered four or five times daily *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65(5):443–55.
10. Фёдорова 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. С.С. Корсакова* 2006;106(9):39–46. [Fedorova N.V., Levin O.S., Smolentseva I.G., Kulua T.K. Stalevo (levodopa/carbidopa/entacapone) – levodopa drug of new generation for management of Parkinson disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2006;106(9):39–46. (In Russ.)].
11. Кулуа Т.К., Фёдорова Н.В., Поповкина О.А. Ночные моторные симптомы болезни Паркинсона и их коррекция трехкомпонентным препаратом леводопа/карбидопа/энтакапон. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2011;111(9–2):45–50. [Kulua T.K., Fedorova N.V., Popovkina O.A. Night motor symptoms of Parkinson disease and their correction by three-component drug of levodopa/carbidopa/entacapone. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2011;111(9–2):45–50. (In Russ.)].
12. Кулуа Т.К., Фёдорова Н.В. Ночные симптомы болезни Паркинсона и подходы к их коррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2013;113(12):62–6. [Kulua T.K., Fedorova N.V. Night symptoms of Parkinson disease and approaches to their correction. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2013;113(12):62–6. (In Russ.)].



Издательский дом «АБВ-пресс» специализируется на выпуске периодической научной медицинской литературы, книгопечатной продукции, создании и поддержке сайтов медицинского направления

НАШИ ЖУРНАЛЫ и ГАЗЕТЫ



НАШИ КНИГИ



Книги и другие наши издания можно заказать и приобрести в редакции по адресу:

г. Москва, Каширское ш., 24, стр. 15

и по телефону:
+7 (499) 929-96-19.

Адрес электронной почты:
abv@abvpress.ru

НАШИ САЙТЫ



www.abvpress.ru



www.oncoproct.ru



www.roou.ru



www.hnonco.ru



www.netoncology.ru



www.urotoday.ru



www.neuromuscular.ru



www.breastcancersociety.ru