

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ ЛЕВОДОПЫ И КАРБИДОПЫ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

**Т. Батышева**, доктор медицинских наук,  
**Н. Минаева**, кандидат медицинских наук,  
**Т. Вдовиченко, Р. Шехкиримов**,  
**Е. Журавлева**, кандидат медицинских наук,  
**А. Бойко**, доктор медицинских наук, профессор,  
РГМУ, Поликлиника восстановительного лечения № 7,  
МГМСУ, Окружные неврологические отделения УЗ АО Москвы

Болезнь Паркинсона (БП) — хроническое заболевание, которое сопровождается постепенной гибелью дофаминергических нейронов черной субстанции, что приводит к снижению уровня дофамина в базальных ганглиях. При прогрессировании заболевания нарастает также дисфункция недофаминергических систем. Дегенеративный процесс, захватывающий подкорковые ядра, ствол и кору головного мозга, определяет появление стойких нарушений: брадикинезии, ригидности и тремора; на поздних стадиях болезни присоединяются постуральная неустойчивость, психические и вегетативные нарушения [1, 2, 6, 9, 10, 16].

«Золотым стандартом» лечения БП с конца 60-х годов XX века остаются леводопа-содержащие препараты. Только у этих лекарственных средств четко доказана способность влиять на триаду моторных симптомов БП на всех стадиях болезни. Эти препараты оказывают лечебное действие более чем в 95% случаев БП, длительно поддерживая двигательную активность, позволяют сохранять работоспособность и качество жизни пациентов.

Леводопа переносится лучше, чем другие противопаркинсонические препараты, при сопутствующей деменции, повышенной сонливости, вегетативных нарушениях. Многочисленными исследованиями доказано, что препараты леводопы увеличивают продолжительность жизни и уменьшают смертность при БП [3–5, 8, 15]. К их недостаткам следует отнести: низкую биодоступность, зависимость абсорбции от времени приема и качественного состава пищи, короткий период полужизни в плазме, что ведет к пульсирующей, нефизиологи-

ческой стимуляции дофаминовых рецепторов, постепенное уменьшение функционального результата по мере прогрессирования заболевания, возникновение моторных флюктуаций и лекарственных дискинезий при длительном использовании леводопа-содержащих лекарственных средств. На практике это приводит к отсроченному назначению препаратов леводопы или использованию неэффективных малых доз [4, 5, 7, 13, 14, 17].

При назначении леводопы следует ориентироваться не на стадию или продолжительность болезни, а на степень функционального дефекта и индивидуальную восприимчивость конкретного больного. Если с помощью иных противопаркинсонических средств не удается поддерживать активность пациента на адекватном уровне, необходимо присоединить к терапии наиболее эффективный препарат — леводопу. С леводопа-содержащих лекарственных средств следует начинать лечение в случаях, когда БП впервые выявлена у пациентов старше 70 лет, при сопутствующей деменции с психотическими проявлениями или выраженных вегетативных нарушениях (например, при ортостатической гипотензии) [4, 11, 12, 18].

В России применяется целый ряд лекарственных средств, содержащих леводопу с ингибиторами периферической ДОФА-декарбоксилазы: мадопар, наком и такие аналоги последнего, как **Тидомет форте**, синдопа, тремонорм. Выбирая препарат для терапии БП, необходимо учитывать фармакоэкономические показатели (генерики оказываются доступнее оригинальных лекарств).

С целью оценки эффективности и переносимости Тидомет форте у пациентов с БП на базе амбулаторных окружных неврологических отделений Управления здравоохранения 3 округов Москвы (Центрального, Северо-западного и Южного АО) было проведено открытое исследование этого препарата для лечения пациентов с БП.

В исследовании участвовали 56 пациентов (27 женщин и 29 мужчин) с идиопатической БП I–III стадии без дискинезий, нуждающиеся в усилении получаемого ими лечения стандартными препаратами леводопы. Пациенты были распределены на 2 группы: в 1-ю вошли 27 (48,3%) больных, которым леводопа-содержащий препарат был назначен впервые, во 2-ю — 29 (51,7%) пациентов, которые принимали леводопу ранее. Средняя суточная доза леводопы во 2-й группе на момент начала исследования составила  $610 \pm 115$  мг. Группы не различались по возрасту, половому составу и форме БП. Средний возраст больных составил  $67,3 \pm 5,7$  года, минимальный возраст в 1-й группе — 50 лет, во 2-й — 60. Преобладали пациенты со смешанной формой паркинсонизма (73,2%), у 9 (16,1%) больных была выявлена акинетико-ригидная, у 6 (10,7%) — дрожательная форма БП. В 12,5% случаев брадикинезию, тремор и мышечную ригидность выявляли с одной стороны, у 32,1% больных были двусторонние проявления паркинсонизма без расстройства равновесия, т.е. 2 стадия заболевания (по Хену и Яру). У 41,1% пациентов отмечалась

Таблица 1  
Результаты сравнения 2 групп пациентов (M±m)

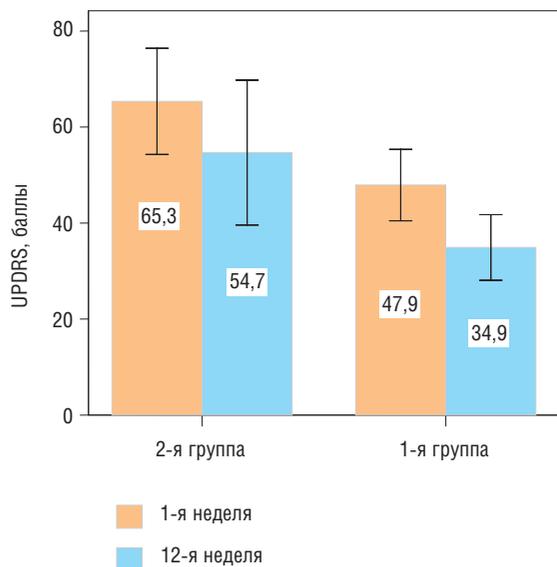
Показатель	1-я группа	2-я группа
Продолжительность БП, годы	2,5 ± 1,6	7,7 ± 3,1**
Стадия БП, %		
1	25,9	0*
2	37	27,6
2,5	25,9	55,2*
3	11,1	17,2
UPDRS, баллы	14,5 ± 6	21,3 ± 5,1*
2-й раздел	33,1 ± 11,7	44,3 ± 7,7 *
3-й раздел		
Шкала Шваба – Ингланда, %	77,3 ± 9,6	66,6 ± 5,1*

Примечание.\* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,001$  по сравнению с 1-й группой.

Таблица 2  
Изменение подшкал UPDRS на фоне терапии Тидомет форте (M±m, баллы)

Группа	Повседневная активность		Двигательные нарушения	
	1-я неделя	12-я неделя	1-я неделя	12-я неделя
1-я	14,5 ± 6	11,7 ± 6,1**	33,1 ± 11,7	23,6 ± 9,7
2-я	21,3 ± 5,2	18,6 ± 5,7**	44,3 ± 7,7	36 ± 8,7*

Примечание.\* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,0001$ .



**Рис. 1.** Изменение значения шкалы UPDRS на фоне приема Тидомет форте в начале и на 12-й неделе исследования. В 1-й группе в указанные сроки различия статистически достоверны ( $p < 0,0001$ ).

2,5 стадия, при которой легкие двусторонние двигательные нарушения сопровождаются преодолеваемой ретропульсией, и у 14,3% – 3 стадия БП с развитием постуральной неустойчивости; больные эпизодически нуждались в посторонней помощи.

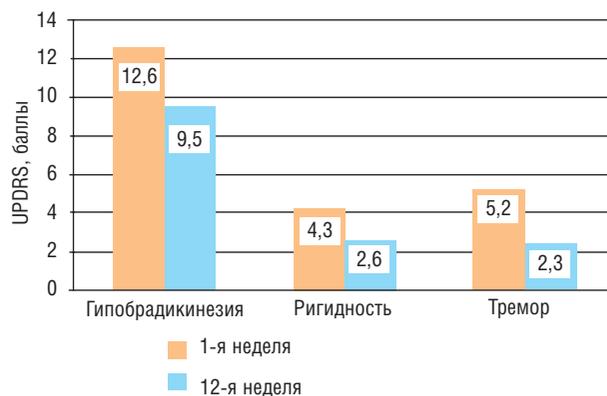
В ходе исследования больных осматривали 4 раза. После 1-го скринингового обследования они начинали получать Тидомет форте, содержащий 250 мг леводопы и 25 мг карбидопы. Доза препарата в 1-й группе титровалась до достижения эффекта, начиная с  $\frac{1}{4}$  таблетки 3 раза в день, во 2-й группе ее рассчитывали в соответствии с суточной дозой леводопы, которую пациенты принимали до начала исследования, и затем корректировали в зависимости от эффекта. Повторные осмотры осуществляли через 2, 8 и 12 нед после начала лечения. Проводили клиничко-неврологическое исследование с количественной оценкой двигательных нарушений по унифицированной рейтинговой шкале оценки БП (UPDRS; разделы 2-й – повседневная активность и 3-й – двигательные нарушения) и шкале дневной активности Шваба – Ингланда. На 8-й и 12-й неделях исследования заполняли анкету общего клинического впечатления больного и шкалу глобального клинического воздействия-улучшения.

До начала курса лечения препаратом «Тидомет форте» у пациентов, ранее не принимавших леводопу, отмечались достоверно меньшая продолжительность болезни, преобладание более ранних стадий БП, лучшие повседневная актив-

**Таблица 3**  
Динамика значения шкалы дневной активности Шваба – Ингланда на фоне терапии Тидомет форте в 2 группах (M±m)

Группа обследованных	Значение шкалы Шваба – Ингланда, %	
	1-я неделя	12-я неделя
1-я	77,5 ± 9,6	82,4 ± 8,8*
2-я	66,6 ± 5,2	71,6 ± 4,1

Примечание. \* –  $p < 0,05$ .



**Рис. 2.** Изменение значения шкалы UPDRS при оценке проявлений паркинсонизма на фоне лечения Тидомет форте в 1-й группе

ность и моторика по шкалам UPDRS и Шваба – Ингланда, чем во 2-й группе (табл. 1).

В 1-й группе эффективная суточная доза леводопы к 12-й неделе лечения составила  $407,5 \pm 50,8$  мг, во 2-й –  $635 \pm 127,8$  мг, практически не изменившись с начала исследования. К 12-й неделе исследования на фоне лечения Тидомет форте наблюдалась достоверная положительная динамика в виде снижения значения шкалы UPDRS в целом на 24,1% (рис. 1). Повседневная активность и моторика в большей степени улучшились в 1-й группе, чем во 2-й (соответственно на 36,4 и 19,6%; табл. 2).

У пациентов, ранее не принимавших леводопа-содержащие препараты, отмечалось достоверное улучшение по отдельным подшкалам UPDRS: к 12-й неделе на 19,3% улучшилась повседневная активность (речь, ходьба, одевание, повороты в постели – 2-й раздел UPDRS) и на 14,5% уменьшились двигательные нарушения (3-й раздел UPDRS; табл. 2). Тидомет форте в этой группе преимущественно уменьшал выраженность мышечной ригидности и тремора (соответственно на 39,5 и 55,8%), в меньшей степени – гипокинезии (на 24,6%; рис. 2). Во 2-й группе также наблюдалось улучшение моторики, но достоверные изменения выявлены только при оценке двигательных нарушений (3-й раздел UPDRS), главным образом ригидности – уменьшение на 25% ( $p < 0,05$ ).

Повседневная дневная активность, оцениваемая по шкале Шваба – Ингланда, улучшилась в обеих группах, однако достоверно – только у больных, ранее не принимавших леводопу (табл. 3).

Из побочных эффектов у 7 (12,5%) пациентов, которым леводопа-содержащий препарат был назначен впервые, наблюдались тошнота, рвота, головная боль; в 4 случаях это привело к отмене препарата.

**Таблица 4**  
Общее впечатление о динамике состояния на фоне лечения Тидомет форте

Динамика	По мнению пациентов, %		По мнению врачей, %
	По мнению пациентов, %	По мнению врачей, %	
Без изменения	12,8	7,7	
Незначительное улучшение	41	35,9	
Умеренное улучшение	46,2	56,4	

Как среди пациентов, так и у врачей преобладали положительные общие впечатления о препарате Тидомет форте (табл. 4).

Следует отметить, что больные, ранее не принимавшие леводопу, при опросе чаще (54,5%) указывали на незначительное улучшение состояния на фоне новой схемы терапии, в то время как врачи чаще (36,4%) расценивали улучшение как значительное. Оценка медицинского персонала в большей степени коррелировала с динамикой шкалы UPDRS, оценка пациентов — с достигнутыми на 12-й неделе лечения значениями шкал UPDRS и Шваба — Ингланда.

Проведенное исследование доказало высокую эффективность Тидомет форте у больных с БП, ранее не принимавших леводопу. Препарат уменьшает выраженность всех основных двигательных проявлений паркинсонизма: олигобрадикинезии, мышечной ригидности, тремора. Тидомет форте также улучшает моторику и качество жизни у части пациентов, которые ранее принимали другие препараты леводопы (без увеличения суточной дозы леводопы). Побочные эффекты Тидомет форте, наблюдавшиеся у пациентов 1-й группы, соответствуют по характеру и частоте таковым при приеме других леводопа-содержащих средств [9, 16]. Таким образом, **Тидомет форте** может быть рекомендован для использования в лечении БП.

## Литература

- Бойко А.Н., Батышева Т.Т., Чикина Е.С. и соавт. Применение тремора при болезни Паркинсона: опыт амбулаторной неврологической службы Московского городского здравоохранения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2004; 12: 23–28.
- Голубев В.Л. Стратегия и тактика лечения ранних стадий болезни Паркинсона // Лечащий врач. — 2006; 8: 27–31.
- Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. — М: Медпресс, 1999. — 415 с.
- Левин О.С. О рациональном применении леводопы при болезни Паркинсона // Трудный пациент. — 2006; 7: 59–65.
- Левин О.С. Развитие моторных флюктуаций у больных с различными стадиями болезни Паркинсона // Нервные болезни. — 2005; 1: 10–16.
- Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. — М., 2006. — 256 с.
- Нодедь М.Р. Двигательные флюктуации и дискинезии при болезни Паркинсона // Неврологический журнал. — 2000; 1 (5): 49–56.
- Ортель В.Х., Коршунов А.М. Лекарственная терапия болезни Паркинсона // Неврологический журнал. — 1997; 6: 4–8.
- Шток В.Н., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. Под ред. Штока В.Н., Ивановой-Смоленской И.А., Левина О.С. — М.: Медпресс-информ, 2002. — С. 87–124.
- Lees A. Drugs for Parkinson's disease // JNNP. — 2002; 73: 607–610.
- Halkias I., Haq I., Huang Z. et al. When should levodopa therapy be initiated in patients with Parkinson's disease? // Drugs Aging. — 2007; 24 (4): 261–273.
- Kurlan R. «Levodopa phobia»: a new iatrogenic cause of disability in Parkinson disease // Neurology. — 2005; 64: 923–924.
- McCull C., Reardon K., Shiff M. et al. Motor response to levodopa and evolution of motor fluctuations in the first decade of treatment of Parkinson's disease // Mov. Disord. — 2002; 17: 1227–1234.
- Melamed E., Ziv I., Djaldetti R. Management of motor complications in advanced Parkinson's disease // Mov. Disord. — 2007; 22: 379–384.
- Pahwa R., Lyons K., McGuire D. et al. Comparison of standard carbidopa-levodopa and sustained-release carbidopa-levodopa in Parkinson's disease: pharmacokinetic and quality-of-life measures // Mov. Disord. — 1997; 12 (5): 677–681.
- Poewe W., Wenning G. Levodopa in Parkinson's Disease: mechanisms of action and pathophysiology of late failure. Parkinson's disease, movement disorders. Ed. Jankovic J.J., Tolosa E. 2002: 104–115.
- Sage J., Mark M. Basic mechanisms of motor fluctuations // Neurology. — 1994; 44 (7, 6): 10–4.
- Schapiro A., Obeso J. Timing of treatment initiation in Parkinson's disease: a need for reappraisal // Ann Neurol. — 2006; 59 (3): 559–562.

## Круглый стол «Будущее без остеопороза»

23 октября 2008 г. компания «Nusamed» провела Круглый стол «Будущее без остеопороза», посвященный Всемирному дню борьбы против остеопороза. Цель обсуждения, в котором принимали участие ведущие российские специалисты, — привлечь внимание общественности к проблеме заболевания и возможностям его предотвращения.

Остеопороз — это болезнь цивилизации; повышение уровня жизни зачастую сопровождается недостаточной физической активностью и несбалансированным питанием с недостаточным содержанием кальция, что повышает риск развития заболевания.

Остеопороз — это «безмолвная» эпидемия XXI века, которая может годами не давать о себе знать. Тем не менее смертность вследствие остеопороза находится на 3-м месте (после инфаркта и инсульта). Сегодня в России этим заболеванием страдают 30% женщин и 20% мужчин старше 50 лет, и примерно у стольких же людей выявляется пониженная плотность костной ткани. Печальные последствия остеопороза — сильный болевой синдром, перелом шейки бедра и позвонков, причиняющие больным огромные страдания. Большинство пациентов после перелома шейки бедра умирают в первые 3 мес.

Вице-президент РАОП профессор С. Родионова (ЦИТО) подчеркнула, что 70% пациентов, попадающих в стационары с переломами, — это больные остеопорозом. Причем в последнее время все чаще встречаются случаи остеопоротических переломов не только шейки бедра, но также длинных и мелких костей. Такие переломы долго не срастаются и лечатся хуже обычных. Но самый тревожный сигнал — это переломы уже и у детей из-за недобора пиковой костной массы.

Председатель Московского общества по остеопорозу доктор медицинских наук Л. Рожинская остановилась на мерах, которые могут предотвратить или смягчить проявления этого заболевания. Профилактика остеопороза — это активный образ жизни и употребление достаточного количества кальция и витамина D (еще с внутриутробного периода). Источником кальция в основном являются молочные и кисломолочные продукты. Однако даже потребление большого их количества не обеспечивает поступление в организм суточной нормы кальция. Поэтому разработаны современные кальцийсодержащие препараты, эффективность которых научно доказана. Один из них — кальцийсодержащий препарат «Кальций Д<sub>3</sub> Никомед», который поможет ликвидировать недостаток кальция.

Согласно результатам многоцентрового исследования, проведенного Институтом ревматологии РАМН, только у 7% населения старше 45 лет сохраняется достаточный уровень витамина D и кальция в организме.

Интерес представляет следующий факт. В группе, где наблюдались женщины, которым были даны рекомендации по правильному питанию, содержание кальция в организме увеличилось лишь до 134 мг, а в группе принимавших кальцийсодержащие препараты уровень кальция в крови нормализовался.

Не вызывает сомнений необходимость приема кальцийсодержащих препаратов в целях профилактики остеопороза (не дожидаясь критического возраста и переломов). Комплексный препарат кальция и витамина D<sub>3</sub> «Кальций Д<sub>3</sub> Никомед» — это самый безопасный метод профилактики остеопороза. «Именно его, — как отметила кандидат медицинских наук Л. Марченкова (МОНИКИ), — уже около 85% врачей Московской области выписывают для профилактики остеопороза. При этом риск развития побочных эффектов от приема минимален, а значит, препарат можно употреблять длительное время, без консультации и наблюдения у врачей».

## ТОЛЬКО ЛИ КОНТРОЛЬ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ?

**И. Татарченко**, доктор медицинских наук, профессор,  
**Н. Позднякова**, доктор медицинских наук, профессор,  
**М. Бирюченко**,  
 Пензенский институт усовершенствования врачей,  
 Медико-санитарная часть № 59, Пенза

Стабильная стенокардия (СС) напряжения — наиболее распространенный синдром ИБС. По данным Фремингемского исследования, стенокардия напряжения служит первым проявлением ИБС у 40,7% мужчин и 56,5% женщин [5].

Стенокардия возникает в результате эпизода преходящей ишемии миокарда, связанной с дисбалансом между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой. Продолжительность эпизода не столь велика, чтобы вызвать необратимые изменения в кардиомиоцитах, но достаточна для накопления в миокарде недоокисленных продуктов метаболизма, что приводит к локальным нарушениям процессов сокращения миокарда, нарушению проведения электрического импульса в зоне ишемии, способствуя формированию субстрата для электрической нестабильности сердца [3]. В связи с этим в современных руководствах подчеркнута необходимость лечения стенокардии даже при отсутствии непосредственной угрозы сердечной смерти [11].

Основным фактором, повышающим потребность миокарда в кислороде, является частота сердечных сокращений (ЧСС). С увеличением ЧСС уменьшается и относительная продолжительность диастолы, при этом укорачивается время коронарной перфузии. Данные Фремингемского исследования показали, что независимо от пола и возраста общая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и от ИБС возрастала с увеличением ЧСС и независимо от факторов сердечно-сосудистого риска [5].

В качестве препаратов первой линии при лечении СС рекомендуется применять β-адреноблокаторы (БАБ); их кардиопротекторный эффект и впечатляющие результаты по уменьшению сердечной и общей смертности во многом обусловлены именно снижением ЧСС [6]. Однако использование препаратов этой группы нередко невозможно из-за наличия противопоказаний или развития побочных эффектов.

Принцип пульс-урежающей терапии при лечении пациентов с СС может быть выполнен с помощью ивабрадина [1, 2], который, специфически связываясь с f-каналами клеток синусового узла и избирательно подавляя I<sub>f</sub>-токи, замедляет спонтанную диастолическую деполяризацию, тем самым действуя исключительно на снижение ЧСС [8, 10]. Изучение эффективности ивабрадина позволяет получить обоснованные доказательства возможности оптимального лечения больных на протяжении длительного времени. Снижение ЧСС в адекватных пределах без отрицательного влияния на сократимость миокарда, атриовентрикулярную проводимость при достаточном антиангинальном и антиишемическом эффектах особенно актуально при медикаментозном лечении больных со стабильным течением ИБС. Наряду с этим возникает потребность в коррекции факторов, определяющих элек-

трическую нестабильность сердца (ЭНС), — это поздние потенциалы желудочков (ППЖ), вариабельность ритма сердца (ВРС), дисперсии интервала Q–T.

Нами изучена эффективность применения ивабрадина (**Кораксана**) и атенолола на основании комплексного анализа клинических и функциональных показателей при стабильном течении ИБС. Под наблюдением находились 95 больных (70 мужчин и 25 женщин); средний их возраст — 52,3±4,5 года.

В исследование включали амбулаторных пациентов со стабильным на протяжении предшествующего месяца течением стенокардии на фоне стандартной терапии (за исключением приема БАБ). При этом фракция выброса левого желудочка должна быть не менее 40%. Критериями исключения являлись: коронарная ревазуляризация или мозговой инсульт в течение последних 6 мес, признаки сердечной недостаточности III–IV ФК по NYHA, клинически значимые пороки сердца и болезни легких, нарушения функции печени и почек. По структуре исследование было открытым, рандомизированным, контролируемым; продолжительность наблюдения — 6 мес.

Больных разделили на 3 группы (табл. 1): в 1-й (34 больных) проводилась стандартная терапия (нитраты, аспирин, при необходимости — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента), во 2-й (33 больных) дополнительно к стандартному лечению назначали селективные БАБ (атенолол, средняя доза — 75 мг), а в 3-й (28 больных) — кораксан (средняя доза после титрования составила 7,5 мг). Во 2-й и 3-й группах запрещалось использование антагонистов кальция, сердечных гликозидов и антиаритмических препаратов I и III классов.

На предварительном этапе (скрининг-визиты) определяли соответствие пациента критериям включения-исключения, оценивали тяжесть стенокардии, количество приступов и потребность в нитроглицерине. Помимо стандартного клинического обследования, проводили электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях, холтеровское мониторирование ЭКГ, нагрузочный тест (велозергометрия), эхокардиографию, регистрацию сигнал-усредненной ЭКГ (СУ-ЭКГ) с выделением ППЖ, временной и спектральный анализ ВРС, оценку временной реполяризации желудочков (дисперсия интервала Q–T – QT<sub>d</sub>). Повторные исследования выполняли через 1, 3 и 6 мес на фоне терапии.

Таблица 1  
**Характеристика больных ИБС, включенных в исследование**

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Возраст, годы	54,2 ± 4,7	53,4 ± 3,8	51,7 ± 4,9
Длительность заболевания, годы	5,8 ± 3,2	5,3 ± 2,4	4,8 ± 2,5
Наличие ИМ в анамнезе:			
всего больных	12	12	9
из них с зубцом Q	5	4	5
Гипердислипидемия			
абс.	21	20	18
%	61,8	60,6	64,3
Артериальная гипертония			
абс.	15	16	13
%	44,1	48,5	46,4
Признаки ХСН			
абс.	20	17	15
%	58,8	51,5	53,6

**Примечание.** ИМ — инфаркт миокарда; ХСН — хроническая сердечная недостаточность. Гиперлипидемией считали содержание общего холестерина (ХС) > 5,6 ммоль/л и (или) ХС липопротеидов низкой плотности > 3 ммоль/л при ХС липопротеидов высокой плотности < 1 ммоль/л.