

Е.А. КАТУНИНА,
Г.Н. АВАКЯН,
Ю.Н. БЕЗДОЛЬНЫЙ

РГМУ, Москва

Применение леводопы в лечении болезни Паркинсона

Препараты леводопы применяются для лечения болезни Паркинсона (БП) с конца 1960-х годов. Трудно найти в истории неврологии препараты, которые совершили бы такой кардинальный переворот в лечении заболевания, как дофасодержащие препараты. После их внедрения тысячи больных болезнью Паркинсона, прикованных к постели, получили возможность передвигаться, длительное время вести активный образ жизни. Сегодня препараты леводопы называют «золотым стандартом» лечения БП, поскольку до сегодняшнего дня они являются наиболее эффективными в отношении всех основных симптомов паркинсонизма.

Важнейшим событием на пути использования препаратов леводопы явилось открытие в конце 50-х годов шведским ученым А. Carlsson дофамина в головном мозге (7), за что он был удостоен в 2000 году Нобелевской премии. В это же время I. Sano и соавт. (40) показали, что дофамин локализуется преимущественно в чечевицеобразном, хвостатом ядре, таламусе и гипоталамусе. Следующий шаг на пути к пониманию причин болезни Паркинсона сделали Н. Ehringer и О. Hornykiewicz (15). В 1961 году, исследовав мозг больных, умерших от БП, они выявили значительное снижение дофамина в базальных ганглиях. Но сам дофамин не мог быть использован для лечения болезни Паркинсона, т.к. не проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Тогда вспомнили о его метаболитическом предшественнике леводопе. Еще в

50-е годы прошлого века А. Carlsson показал, что леводопа способна предотвращать акинезию, вызванную введением резерпина, у экспериментальных животных (7). Эти сообщения послужили основанием для проведения в Вене небольшого открытого исследования (20 больных), проведенного W. Birkmayer и О. Hornykiewicz с однократным (2 г) внутривенным введением леводопы больным БП, результаты которого были опубликованы в 1961 году (5). Введение леводопы на 2-3 часа значительно уменьшало выраженность акинезии. Эффект сохранялся до 24 часов. Одновременно в Монреале А. Barbeau (4) независимо тестировал эффективность леводопы у пациентов с БП и также отметил терапевтический эффект леводопы. Несколько лет спустя (1967 г.) G. Cotzias сообщил об улучшении состояния больных с БП, пролеченных высокими дозами (до 16 г/сут.) пероральной формы леводопы. Он же впервые предложил методику постепенного наращивания дозы леводопы в процессе лечения с целью уменьшения выраженности побочных эффектов, которая с успехом используется и по настоящее время (11). В 1969 году было проведено первое двойное плацебо-контролируемое исследование, продемонстрировавшее эффективность леводопы в отношении акинезии, тремора и ригидности. Вместе с тем, уже тогда было отмечено, что высокие дозы леводопы – 8 г/сут. – способствуют развитию хо-реоформного и атетоидного гиперкинеза (44). Промышленный выпуск леводопы был налажен к 1970 году,

и с этого же года леводопа разрешена к применению в США.

Однако применение «чистой» леводопы сопровождалось большим количеством побочных эффектов в виде тошноты, рвоты, колебаний артериального давления, нарушением сердечного ритма. Решение этого вопроса было найдено W. Birkmayer, который впервые использовал леводопу в комбинации с ингибитором ДОФА-декарбоксилазы (ДДК). Совместное применение ДДК ингибитора и леводопы повышало терапевтическую эффективность леводопы и улучшало переносимость. Механизм, повышающий биодоступность леводопы на фоне ингибитора ДДК, был открыт гораздо позже А. Pletscher и М. DaPrada (1993) (35). Ингибиторы ДДК – карбидопа и бенсеразид – не проникают через гематоэнцефалический барьер, но блокируют трансформацию леводопы в дофамин на периферии, в результате чего число побочных желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых эффектов уменьшается, а доза леводопы понижается на 60-80% (8, 30). В производство комбинация леводопы и ингибитора ДДК была запущена в 1975 году (43). Первым препаратом, выпущенным в Европе, стал мадопар (леводопа в комбинации с бенсеразидом). Практически параллельно мадопару в США был выпущен синемет (леводопа/карбидопа).

Принятая внутрь леводопа (ароматическая кислота) почти полностью всасывается в тонком кишечнике через систему аминокислотных переносчиков. Аминокислоты,

содержащиеся в пище, могут конкурировать с леводопой за транспорт через стенку кишечника. Поэтому леводопы должны приниматься до или после еды с интервалом 45-60 мин. Возможен прием леводопы на пустой желудок. В этом случае эффект препарата наступает быстрее. Если же это невозможно, то лучше принимать леводопу с небольшим количеством углеводной пищи (25). Вместе с тем, больным с моторными флюктуациями, чаще всего «пика дозы», лучше рекомендовать прием леводопы с белковой пищей, что замедляет всасывание препарата и способствует достижению его пиковой концентрации. Часть леводопы, несмотря на применение ингибиторов ДДК, метаболизируется на периферии в желудочно-кишечном тракте, эндотелии капилляров, паренхиматозных органах с образованием дофамина (24). В кровяном русле создается избыточная концентрация дофамина, который оказывает воздействие на рецепторы сердечно-сосудистой системы, вызывая аритмии, колебания АД, тахикардию, ортостатическую гипотензию, стенокардию, а также стимулирует незащищенные гематоэнцефалическим барьером рецепторы рвотного центра продолговатого мозга, что проявляется тошнотой, рвотой, потерей аппетита. Постепенная титрация дозы препаратов леводопы в течение 2 недель дает возможность снизить количество побочных эффектов. Можно также рекомендовать прием домперидона (Мотилиум) 10 мг за 20-25 мин. до приема леводопы. Сердечные аритмии контролируют назначением бета-блокаторов. Для коррекции ортостатической гипотензии рекомендуют увеличить потребление жидкости и соли, а также назначение синтетического кортикостероида флудрокортизона.

Леводопы, преодолевшая гематоэнцефалический барьер, подвергается захвату нигростриарными нейронами и под действием церебральной ДДК метаболизируется в дофамин. Леводопы имеют короткий период полужизни – в среднем 30-60 мин. Вместе с тем, нейроны черной субстанции способны захватывать

поступающую извне леводопу, накапливать и постепенно ее высвобождать, т.е. обладают буферной емкостью. Экзогенная леводопы не компенсирует полностью дефицит дофамина. Фармакотерапевтический эффект леводопы объясняется гиперчувствительностью денервированных постсинаптических дофаминовых рецепторов стриатума. Часть леводопы захватывается недофаминергическими нейронами (серотонинергические нейроны, глиальные клетки), также содержащими ДОФА-декарбоксилазу. Выделение дофамина из этих клеток происходит хаотично. Прогрессирование болезни приводит к критическому снижению количества нигростриарных нейронов. Все большее количество поступающей извне леводопы перерабатывается в глиальных клетках. Сохранившиеся дофаминергические нейроны теряют буферную способность, в результате чего процесс высвобождения дофамина пассивно следует за колебаниями леводопы в крови (9, 10, 43). Пульсирующая стимуляция дофаминовых рецепторов в сочетании с их денервационной гиперчувствительностью являются важными причинами развития моторных флюктуаций и дискинезий. Кроме того, активация дофаминовых рецепторов в лимбической системе и коре способствуют развитию зрительных галлюцинаций, возбуждению, нарушениям сна, депрессии, так называемых центральных побочных явлений леводопы, на которые не влияет периферический ингибитор ДДК. Чаще всего эти явления являются результатом передозировки, но могут наблюдаться на фоне стабильной дозы, особенно у пожилых пациентов, а также на фоне обострившегося соматического заболевания или инфекции.

Сроки назначения леводопы широко обсуждаются среди специалистов. С одной стороны имеется элемент леводопыфобии, связанной с опасениями нейротоксичности, а также с повышением риска развития моторных флюктуаций и дискинезий. Сторонники этой тактики рекомендуют отложить

начало терапии леводопой у молодых пациентов до значимых двигательных нарушений, которые не контролируются приемом недодоподержающих средств. Чаще всего среди препаратов старт-терапии БП называют агонисты дофаминовых рецепторов, амантадины, ингибиторы MAO-B, что обусловлено их возможным нейропротективным эффектом (12, 19, 28, 33, 36, 38, 41, 42). Больным старше 70 лет рекомендуют начинать лечение БП с препаратов леводопы, так как их эффективность выше, а побочные эффекты леводопы не успевают развиться. Подобная тактика соответствует рекомендациям EFNS/MDS-Европейской секции. В то же время ряд других специалистов считает, что отсроченное начало леводопатерапии не позволяет извлечь максимальную пользу из препарата и уровень качества жизни таких пациентов ниже (26).

Опасения по поводу нейротоксичности леводопы основываются на том, что в процессе ферментного окисления дофамина образуются потенциально нейротоксичные вещества – перекись водорода, хиноны, семихиноны, соединения леводопы-нейромеланин, поэтому леводопы, потенциально увеличивая содержания дофамина в мозге, теоретически может активировать механизмы окислительного стресса, т.е. проявлять нейротоксичность (32). В эксперименте *in vitro* с культурой дофаминергических нейронов действительно показано, что леводопы вызывает гибель нейронов, однако в питательной среде, используемой в этих исследованиях, было либо уменьшенное количество, либо полное отсутствие потенциально нейропротективных глиальных клеток (45). В экспериментах на животных с МФТП (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин) и 6-OHDA (6-гидроксидофамин)-индуцированным паркинсонизмом получены противоречивые результаты. Ряд исследователей, S.B. Blunt (1993), T. Fukuda (1996) показали, что хроническое применение леводопы вызывало потерю нигростриарных нейронов по сравнению



Таблица 1. Дофасодержащие препараты

Препарат	Содержание леводопы, мг	Содержание ингибитора, мг	Отношение леводопы: ингибитор ДДК
Леводопа + карбидопа			
Наком	250	25	10:1
Синемет	250	25	10:1
Синдопа	250	25	10:1
	100	10	10:1
Дуэллин, Тидомет	250	25	10:1
	100	10	10:1
	100	25	4:1
Синемет CR (с замедленным высвобождением)	200	50	4:1
Леводопа + бензеразид			
Мадопар (капсулы)	50	12,5	4:1
	100	25	4:1
	200	50	4:1
Мадопар (таблетки)	100	25	4:1
	200	50	4:1
Мадопар ГСС (с замедленным высвобождением)	100	25	4:1
Мадопар Д (быстрорастворимый)	100	25	4:1
Леводопа + карбидопа + энтакапон 200 мг			
Сталево	50	12,5	4:1
	100	25	4:1
	150	37,5	4:1

с контрольной группой животных, не получавших леводопу (6, 18). С другой стороны, 6-месячное применение леводопы с 6-OHDA-индуцированным паркинсонизмом на крысах фактически способствовало восстановлению стриарной иннервации (29). С этим мнением согласен целый ряд других исследователей – F. Hefti (1981), T.L. Perry (1984), K.P. Datla (2001) (13, 23, 34). H. Okazawa и коллеги (1992) показали, что леводопа способна увеличивать содержание мозгового нейротрофического фактора mRNA в стриатуме мышей (31). В другом исследовании было выявлено, что применение леводопы может привести к активации естественного антиоксиданта глутатиона (22). Возможно, что противоречивые результаты исследований являются следствием различного возраста животных, включаемых в эксперимент. У молодых животных велики возможности нейрональных детоксифицирующих механизмов. Так, для моделирования паркинсонизма у старых крыс доза МФТП требуется в 2 раза меньшая, чем у молодых животных (1, 2). Кроме того, нам до конца неизвестны потенциальные

возможности естественных защитных систем в условиях *in vivo*. В клинических исследованиях прием высоких доз леводопы пациентами без БП не приводил к развитию паркинсонизма (3, 37). Сравнение выживаемости больных с аутосомнодоминантной формой БП до 1969 г. (до внедрения леводопы) и на фоне леводопатерапии показало, что члены семей, получавшие леводопу, имели в 2 раза большую продолжительность жизни (15 лет против 7 лет) (20).

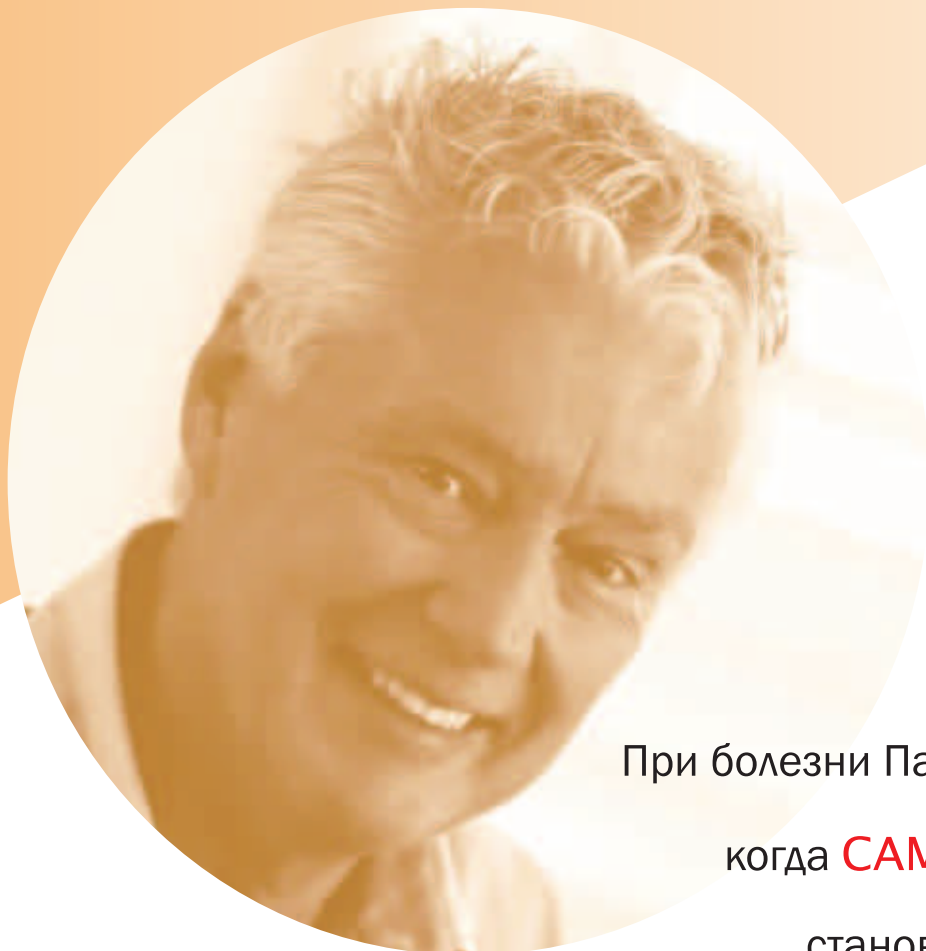
В 35 центрах Северной Америки было проведено большое мультицентровое плацебо-контролируемое исследование ELLDOPA. Главная цель этого исследования – оценить влияние разных дозировок леводопы и плацебо на темпы прогрессирования БП у 360 нелеченых пациентов с ранним началом заболевания. Пациенты получали одну из трех дозировок леводопы/карбидопа (150/32,5; 300/75; 600/150 мг/день в трех разделенных дозах) или плацебо в течение 40 недель. Оценка результатов исследования проводилась спустя 2 недели после отмены препарата. В подгруппе плацебо степень нарастания

двигательных нарушений была достоверно больше, чем у пациентов, получавших леводопу (17).

Препараты леводопы можно разделить на 2 группы в зависимости от содержащегося в них ингибитора периферической ДОФА-декарбоксилазы – карбидопы и бензеразид (таблица 1). К препаратам, содержащим карбидопу, относят наком, синемет, тидомет, дуэллин, синдопа. Бензеразид входит в состав единственного препарата мадопар. Как правило, лечение препаратами леводопы начинают с минимальной дозы, постепенно повышая дозировку до эффективной. Обычно средняя доза дофасодержащих препаратов колеблется от 300 до 750 мг/сут. Кратность приема на начальных этапах составляет 3-4 раза в день. Результаты клинических исследований показывают, что риск развития моторных флуктуаций и дискинезий зависит от принимаемой дозы леводопы, поэтому суточная дозировка обычно не должна превышать 1000 мг/сут.

Наряду со стандартными препаратами леводопы используются препараты пролонгированного действия и быстродействующие препараты. К числу препаратов пролонгированного действия относят мадопар HBS и синемет CR. Особенностью действия этих препаратов является отсроченное по сравнению со стандартными препаратами время начала действия и постепенное высвобождение действующего вещества. Если при приеме обычных форм препаратов леводопы пик концентрации наблюдается через 30-60 мин. после приема, то всасывание пролонгированных форм растягивается на несколько часов. Вместе с тем, биодоступность пролонгированных форм ниже, что требует повышения разовой дозы на 25-30% процентов. Обычно пролонгированные формы назначают на ночь с целью облегчения ночной скованности, а также в случае возникновения моторных флуктуаций по типу «истощения» дозы (27, 16, 21, 39). Для обеспечения более быстрого включения, особенно в утренние часы, к пролонгированной форме добавляется стандартная форма препарата. ➡

**„Не могли бы Вы помочь
расчесать мне Волосы?“**



При болезни Паркинсона,

когда **САМЫЕ ПРОСТЫЕ ЗАДАЧИ**

становятся **НЕВЫПОЛНИМЫМИ...**

Поможет вновь обрести независимость...

℞ **СИНДОПА**

(Леводопа + Карбидопа)

**Универсальное применение допамина
для снятия
синдромов болезни Паркинсона**



Россия, Москва - 117420, ул. Профсоюзная, 57 офис 722
тел.: (495) 334-28-77, факс: 332-61-13
e-mail: sunpharma@mail.tcnet.ru

Таблица 2. Распределение больных, получавших синдопу (I группа) и наком (II группа) по полу, возрасту, клинической форме и стадии заболевания

Группа	I группа (синдопу)	II группа (наком)
Общее число больных	23	22
мужчины	11	9
женщины	12	13
Средний возраст начала заболевания (годы)	67,3 ± 5,6	66,4 ± 4,5
Форма:		
1. преимущественно дрожательно-ригидная	12	11
2. преимущественно акинетико-ригидная	11	11
Стадия по шкале Hoehn & Yahr:		
1 стадия	4	3
1,5 стадия	2	2
2 стадия	13	14
2,5 стадия	4	3

Быстродействующий диспергируемый мадопар обеспечивает более быстрое включение – в среднем через 15-20 мин. (стандартная форма – через 30-45 мин.). Препарат предназначен для применения в случаях, когда необходимо обеспечить быстрое включение пациента – утренняя или ночная акинезия, акинезия в период «выключения» и т.д. Препарат может быть незаменим у больных с нарушением глотания (27).

В клинической практике нередко возникает потребность перевода больных с одного дофасодержащего препарата на другой в связи с плохой переносимостью препарата или экономической необходимостью. При смене препарата следует учитывать, что в дофасодержащих препаратах может быть различное содержание леводопы, поэтому при переходе с препарата с большим содержанием леводопы на препарат с меньшим ее содержанием нужно несколько повышать дозировку. Переход осуществляют на следующий день после ночного перерыва. Кратность приема препаратов остается прежней. Сегод-

ня на российском рынке наряду с европейскими препаратами, длительно использующимися в нашей клинической практике, появляются новые препараты других производителей (генерические препараты, т.е. лекарственные средства, выпускаемые различными фармацевтическими компаниями после прекращения срока действия патента на оригинальный препарат). При переходе с одного дофасодержащего препарата на аналогичный другой нужно быть уверенным в сопоставимости их клинического эффекта.

В рамках сравнительного открытого исследования нами была проведена оценка сопоставимости клинических эффектов и переносимости препаратов синдопу и наком. Синдопу и наком в своем составе содержат одинаковый ингибитор ДДК – карбидопу, соотношение леводопы/карбидопы в этих препаратах также одинаковое (10 к 1).

Пациенты были разделены на две группы. Больные I группы (25 пациентов) получали синдопу, пациенты II группы (20 пациентов) – наком. Распределение пациентов по груп-

пам было случайным. Пациенты I и II групп были сопоставимы по полу, возрасту и тяжести заболевания.

Критериями включения больных в исследование были наличие у них установленного диагноза БП при неэффективности проводимой ранее терапии агонистами допаминовых рецепторов в возрасте 50-60 лет; непереносимости первично назначенных других препаратов содержащих леводопу; тяжелые проявления паркинсонизма в возрасте 50-70 лет и возраст более 70 лет при первичном назначении препаратов леводопы.

Критериями исключения являлись: выраженные когнитивные нарушения (балл по шкале MMSE менее 18); декомпенсация по сопутствующим соматическим заболеваниям (ИБС, гипертоническая болезнь, обострение язвенной болезни желудка/двенадцатиперстной кишки). Для пациентов, не получавших ранее препаратов леводопы, дополнительным критерием исключения была ортостатическая гипотензия (снижение систолического АД ≥ 20 мм рт. ст. через 2-3 мин. после принятия положения стоя). Для пациентов, уже получающих препараты леводопы, дополнительным критерием исключения явился неадекватный по дозе (не соответствующий индивидуальной оптимальной дозе) прием препаратов леводопы перед включением пациента в исследование и неэффективность предшествующей леводопатерапии при индивидуальной оптимальной однократной и соответственно суточной дозы (не более 400 мг в сутки), т.е. при дозе, прием которой в наибольшей степени снижает симптомы паркинсонизма и не вызывает побочных эффектов или повышенного риска их развития.

Таблица 3. Оценка эффективности терапии препаратами синдопу и наком по шкале УШОБП, III часть (двигательная активность)

Симптомы (УШОБП, III часть)	I группа (n = 23) баллы (M ± d)		Улучшение, %	II группа (n = 22) баллы (M ± d)		Улучшение, %
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
Гипокинезия (пункт 23, 24, 25, 26)	22,3 ± 9,3	15,6 ± 3,4*	30	19,2 ± 9,2	12,4 ± 6,6**	35,4
Ригидность (пункт 22)	8,6 ± 4,5	4,5 ± 1,5**	47,6	9,2 ± 5,5	4,7 ± 2,1**	48,9
Тремор (пункт 20, 21)	5,7 ± 2,9	3,8 ± 1,9*	33,3	5,4 ± 2,8	3,5 ± 1,8*	35,2
Общий балл	32,46 ± 13,13	24,69 ± 11,16**	23,9	34,37 ± 15,10	25,51 ± 10,13**	25,7

Примечание: достоверное отличие между пациентами внутри каждой группы через 16 недель терапии: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Стадия заболевания определялась по модифицированной шкале Hoehn & Yahr. Оценка эффективности и переносимости терапии проводилась на основе субшкалы (двигательная активность) унифицированной шкалы оценки тяжести проявлений БП (УШОБП), шкалы общего клинического впечатления (CGI, подшкал тяжесть, улучшение, степень выраженности побочного эффекта), показателя качества жизни по опроснику PDQ – 39. Безопасность терапии контролировалась результатами ЭКГ, лабораторных анализов крови и мочи (до и после исследования).

Средний возраст больных составил $70,07 \pm 4,32$. Средний возраст начала заболевания – $66,21 \pm 5,38$ лет. Среди пациентов 55% (25 пациента) составляли женщины, 45% (20 пациентов) – мужчины. Продолжительность заболевания колебалась от 1 года до 6 лет. По форме заболевания 23 пациента (51%) имели преимущественно дрожательно ригидную форму, и 22 пациента (49%) – акинетико-ригидную форму заболевания. Стадия болезни соответствовала 1-2,5 стадии по шкале Hoehn & Yahr (таблица 2).

Из 45 пациентов с БП 29 больных (64,4%) получали противопаркинсоническую терапию. 23 пациента – агонисты дофаминовых рецепторов, амантадины, 6 – препараты леводопы, 16 (35,6%) не получали предшествующей терапии.

Адекватная суточная доза препаратов синдопы и накома подбиралась индивидуально методом титрования. Исследование включало скрининговый визит с отбором пациентов в группу и назначением препарата, визит через 2 недели на фоне приема препарата с определением индивидуальной оптимальной однократной и суточной дозы препарата, визит через 4 недели и контрольный визит в конце исследования. Продолжительность исследования составила 8 недель. Прием других противопаркинсонических препаратов во время этапа подбора дозы и в течение всего периода не менялся.

Результаты исследования показали, что средняя суточная доза

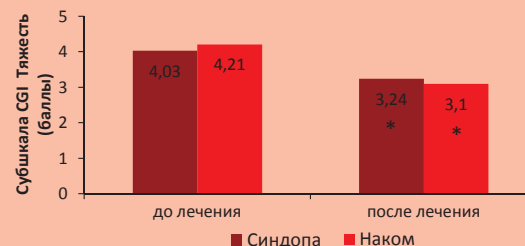
синдопы составила $334,68 \pm 53,58$ мг, накома $320,79 \pm 57,47$ мг. Сравнительная динамика основных симптомов БП до и после лечения пациентов обеих групп представлена в таблице 3.

Как видно из представленных результатов, и синдопа, и наком были эффективны в отношении всех основных симптомов БП: гипокинезии, ригидности, тремора. Значимых различий в показателях двигательной активности после окончания терапии между пациентами I и II групп не выявлено. Прием дофасодержащих препаратов приводил к существенному улучшению качества жизни пациентов, оцениваемой по шкале PDQ-39 (рисунок 1). По шкале «общего клинического впечатления» – субшкале «улучшение состояния» – в группе пациентов, получавших синдопу, «улучшение» отмечено у 20 больных (87%). Из них «заметное улучшение» выявлено у 11 больных (48%), «без улучшения» – у 2 больных (8,7%), «незначительное ухудшение» – у 1 больного (4,3%). Во II группе «улучшение» отмечено у 21 пациента (95%), из них «заметное улучшение» – у 10 больных (45%), «без улучшения» – у 1 больного (5%), ухудшения состояния не отмечено. По шкале общего клинического впечатления (CGI) отмечено достоверное уменьшение тяжести состояния у пациентов обеих групп ($p < 0,05$). До начала терапии средний балл «тяжесть состояния» в I группе составил $4,03 \pm 0,74$, во II группе – $4,21 \pm 0,81$, что соответствовало умеренной степени выраженности симптомов заболевания. После 2-месячного курса лечения «тяжесть состояния» уже соответствовала слабой степени выраженности симптомов заболевания по



* достоверность различий с началом лечения $p < 0,05$

Рисунок 1. Изменение показателей качества жизни по шкале PDQ-39 (общий балл) у пациентов в группе синдопы и накома



шкалы общего клинического впечатления CGI до и после терапии.

* достоверность различий с началом лечения $p < 0,05$

Рисунок 2. Изменение показателей качества жизни по шкале PDQ-39 (общий балл) у пациентов в группе синдопы и накома

субшкале «улучшение состояния» – $3,24 \pm 0,61$ баллов в I группе и $3,1 \pm 0,66$ во II группе. Тяжесть состояния в I группе уменьшилась на 19,6% во II группе – на 26,3%. (рисунок 2).

Побочные эффекты терапии были оценены с помощью субшкалы CGI – «степень выраженности побочного эффекта». По степени выраженности побочного эффекта у пациентов I группы средний балл составил $1,56 \pm 0,52$, у пациентов II группы – $1,03 \pm 0,43$. ➡

Таблица 4. Побочных эффекты при применении препаратов синдопа и наком у пациентов с болезнью Паркинсона

Группы	I группа		II группа	
	Кол-во (n)	%	Кол-во (n)	%
Побочные эффекты				
Тошнота	4	16	2	10
Боли, дискомфорт в животе	1	4	1	5
Сонливость	3	12	1	5
Головные боли	3	12	1	5
Головокружение	4	16	2	10

Всего наличие побочных эффектов отмечено у 8 пациентов I группы (35%) и 5 пациентов II группы (23%). Наиболее частыми побочными эффектами в обеих группах были головокружение, головные боли, тошнота, боли, дискомфорт в животе, нарушения сна. В группе больных, получавших синдопу, более часто встречалась тошнота, головокружение, головные боли (таблица 4). Во всех случаях негативное влияние уменьшено коррекцией дозы принимаемого препарата.

Таким образом, проведенное сравнительное исследование эффективности дофасодержащих препаратов синдопы и накома показало сопоставимость клинического эффекта препаратов в отношении влияния на основные симптомы паркинсонизма, показатели качества жизни и шкалы общего клинического впечатления. Частота побочных эффектов была несколько большей в группе больных, получавших синдопу. Побочные эффекты были предсказуемы и характерны для всей группы дофасо-

держающих препаратов, выявлялись в период подбора дозы синдопы и устранялись коррекцией дозы и более медленным режимом титрования. Безусловно, у пациентов, длительное время принимающих дофасодержащие препараты нужно соблюдать приверженность к лечению и с осторожностью подходить к смене препарата. Вместе с тем, пациентам, ранее не получавшим лечение леводопой, синдопа может быть рекомендована в качестве старт-терапии дофасодержащими средствами. 

Литература

1. Кучеряну В.Г. Паркинсонизм: патогенетические механизмы и принципы терапии: Автореф. дисс. д-ра мед. наук. М., 2000. 48 с.
2. Кучеряну В.Г., Крыжановский Т.Н. Влияние глутамата и антагонистов NMDA-рецепторов на экспериментальный паркинсонический синдром у крыс. Бюл. экспер. биол. и мед. 2000; 130, 7: 20-23.
3. Agid Y. Levodopa: is toxicity a myth? Neurology. 1998; 50: 858-863.
4. Barbeau A., Sourkes T.L., Murphy C.F. Les catecholamines de la maladie de Parkinson. In: Ajuriaguerra, J., ed. Monoamines et système nerveux central. Geneva, George, Paris: Masson; 1962: 247-262.
5. Birkmayer W., Hornykiewicz O. The effect of 3,4-dihydroxyphenylalanine (=DOPA) on Parkinsonian akinesia. (In German) Wien.Klin. Wochenschr. 1961;73:787-8. Re-published in English translation in Parkinsonism and Related Disorders; 1998; 4: 59-60.
6. Blunt S.B., Jenner P., Marsden C.D. Suppressive effect of L-dopa on dopamine cells remaining in the neurotoxin 6-hydroxydopamine. Mov. Disord. 1993; 8: 129-133.
7. Carlsson A., Lindqvist M., Magnusson T. 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. Nature. 1957; 180: 1200.
8. Cedarbaum J.M. Clinical pharmacokinetics of antiparkinsonian drugs. Clin. Pharmacokinet. 1987; 13:141-178.
9. Cedarbaum J.M., Olanow C.W. Dopamine sulfate in ventricular cerebrospinal fluid and motor function in Parkinson's disease. Neurology. 1991; 41: 1567-1570.
10. Colosimo C., Merello M., Hughes A. et al. Motor response to acute dopaminergic challenge with apomorphine and levodopa in Parkinson's disease: implications for the pathogenesis of the on-off phenomenon. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1996; 61: 634-637.
11. Cotzias G.C., Van Woert M.H., Schiffer L.M. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. N. Engl. J. Med. 1967; 276: 374-379.
12. Danysz W., Parson's C.G., Komhuber J., Schmidt W.J., Quack G. Aminoadamantanes as NMDA receptor antagonists and antiparkinsonian agents - preclinical studies. Neurosci. Biobehav. Rev. 1997; 21: 455-468.
13. Datla K.P., Blunt S.B., Dexter D.T. Chronic L-dopa administration is not toxic to the remaining dopaminergic nigrostriatal neurons, but instead may promote their functional recovery, in rats with partial 6-OHDA or FeCl3 nigrostriatal lesions. Mov. Disord. 2001; 16: 424-434.
14. Davis T.L., Brughitta G., Baronti F., Mouradian M.M. Acute effects of pulsatile levodopa administration on central dopamine pharmacodynamics. Neurology. 1991; 41: 630-633.
15. Ehringer H., Hornykiewicz O. Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in human brain: Their behaviour in extrapyramidal system diseases. (In German) Klin.Wochenschr.; 1960;38:1236-9. (Re-published in English translation in Parkinsonism and Related Disorders. 1998; 4: 53-57.
16. Eichhorn T.E., Schrag A., Trenkwalder C. et al. Effectiveness of slow release L-DOPA-benserazide in treatment of end-of-dose akinesia in Parkinson disease (in German). Nervenarzt. 1995; 66: 933-41.
17. Fahn S. Parkinson's disease, the effect of levodopa, and the ELLDOPA trial. Arch. Neurol. 1999; 56: 529-535.
18. Fukuda T., Watabe K., Tanaka J. Effects of bromocriptine and/or L-dopa on neurons in substantia nigra of MPTP-treated C57BL/6 mice. Brain Res. 1996; 728: 274-276.
19. Greenamyre J.T., O'Brien. Antiparkinsonian effects of remacemide hydrochloride, a glutamate antagonists, in rodent and primate models of Parkinson's disease. Acta Neurol. 1994; 35: 655-661.
20. Gwinn-Hardy K., Evidente V.G., Waters C., Muenter M.D., Hardy J. L-dopa slows the progression of familial parkinsonism. Lancet. 1999; 353: 1850-1851.
21. Hammerstad J.P., Woodward W.R., Nutt J.G. et al. Controlled release levodopa/carbidopa 25/100 (Sinemet CR 25/100): pharmacokinetics and clinical efficacy in untreated parkinsonian patients. Clin. Neuropharmacol. 1994; 7: 429-434.
22. Han S.K., Mytilineau C., Cohen G. L-dopa upregulates glutathione and protects mesencephalic cultures against oxidative stress. J. Neurochem. 1996; 66: 501-510.
23. Hefti P., Melamed E., Wurtman R.J. The site of dopamine formation in rat striatum after L-dopa administration. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1981; 217: 189-197.
24. Jankovic J. Levodopa strengths and weaknesses. Neurology. 2002; 58: 19-32.
25. Karstaedt P.J., Pincus J.H. Protein redistribution diet remains effective in patients with fluctuating parkinsonism. Arch. Neurol. 1992; 49: 149-151.
26. Katzenschlager R., Lees A. Treatment of Parkinson's disease: levodopa as the first choice. J. Neurol. 2002; 249, 2: 19-24.
27. Koller W.C., Hutton J.T., Tolosa E. et al. Immediate-release and controlled-release carbidopa/levodopa in Parkinson's disease: a 5-year randomized multicenter study. Neurology. 1999; 53: 1012-1019.
28. Mizuno Y., Kondo T., Narabayashi H. Pergolide in the treatment of Parkinson's disease. Neurology. 1995; 45, 3: 13-21.
29. Murer M.G., Dziewczapolski G., Menalled L.B. et al. Chronic levodopa is not toxic for remaining dopamine neurons, but instead promotes their recovery, in rats with moderate nigrostriatal lesions. Ann. Neurol. 1998; 43: 561-575.
30. Nutt J.G., Fellman J.H. Pharmacokinetics of levodopa. Clin. Neuropharmacol. 1984; 7: 35-49.
31. Okazawa H., Murata M., Watanabe M. et al. Dopaminergic stimulation upregulates in vivo expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) in the striatum. FEBS Lett. 1992; 313: 138-142.
32. Olanow C.W. A rationale for dopamine agonists as primary therapy for Parkinson's disease. Can. J. Neurol. Sci. 1992. 19: 108-112.
33. Olanow C.W. The scientific basis for the current treatment of Parkinson's disease. Ann. Rev. Med. 2004; 55: 41-60.
34. Perry T.L., Yong V.W., Foulkes J.G. Nigrostriatal dopaminergic neurons remain undamaged in rats given high doses of L-dopa and carbidopa chronically. J. Neurochem. 1984; 43: 990-993.
35. Pletscher A., DaPrada M. Pharmacotherapy of Parkinson's disease: research from 1960 to 1991. Acta. Neurol. Scand. Suppl. 1993;146: 26-31.
36. Poewe W. Dopamine agonists and the management of long-term complications in Parkinson's disease. In: Beyond the decade of the Brain. Vol. 2. Eds.: C.Olanow, J.Obeso. Wells Medical Limited. 1997; 201-208.
37. Rajput A.H., Fenton M.E., Birdi S., Macaulay R. Is levodopa toxic to human substantia nigra? Mov. Disord. 1997; 12: 634-638.
38. Rinne J.O., Roytta M., Paljarvi L. Selegiline (deprenyl) treatment and death of nigral neurons in Parkinson's disease. Neurology. 1991; 41: 859-861.
39. Sage J.L., Mark M.H. The rationale for continuous dopaminergic stimulation in patients with Parkinson's disease. Neurology. 1992; 42: 23-28.
40. Sano I., Gamo T., Kakimoto Y., Taniguchi K., Takegata M., Nishinuma K. Distribution of catechol compounds in human brain. Biochim. Biophys. Acta. 1959; 32: 586-587.
41. Shoulson I. Protective therapy for Parkinson's disease. In: Handbook of Parkinson's disease. Ed.: W.C.Koller. New York: Marcel Dekker. 1992: 301-309.
42. Tatton W.G., Ju W.Y., Holland D.P., Tai C., Kwan M. Deprenyl reduces PC12 cell apoptosis by inducing new protein synthesis. J. Neurochem. 1994; 63: 1572-1575.
43. Verhagen Metman L., Konitsiotis S., Chase T.N. Pathophysiology of motor response complications in Parkinson's disease: hypotheses on the why, where, and what. Mov. Disord. 2000; 15: 3-8.
44. Yahr M.D., Duvoisin R.C., Scheer M.J., Barrett R.E., Hoehn M.M.: Treatment of parkinsonism with levodopa. Arch. Neurol. 1969; 21: 343-354.
45. Zou L., Jankovic J., Rowe D.B., Xie W., Appel S.H., Le W. Neuroprotection by pramipexole against dopamine and levodopa-induced cytotoxicity. Life Sci. 1999. 64: 1275-1285.