

Поверни ВІЛЬНИЙ РУХ у життя



ЛЕВОКОМ ЛЕВОКОМ РЕТАРД АСІНО Леводопа/карбидопа

■ Базова терапія хвороби
Паркінсона¹

■ Ефективно контролює моторні
прояви та зберігає якість життя^{1,2}

■ Один з найдоступніших за ціною
препаратів, що містять леводопу,
в Україні³

 **acino**

Скорочені інструкції для медичного застосування препаратів ЛЕВОКОМ. Діючі речовини: леводопа, карбидопа; 1 таблетка містить леводопи 250 мг, карбидопи 25 мг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Протипаркінсонічні препарати. Дофамінергічні засоби. ДОВА і похідні. Леводопа з інгібітором декарбосилізації. Код АТХ N04B A02. Фармакологічні властивості. Левокет – комбінований протипаркінсонічний препарат, до складу якого входять леводопа – метаболічний попередник дофаміну, та інгібітор периферичної допа-декарбосилізи – карбидопа. Протипаркінсонічна дія леводопи зумовлена її перетворенням у допамін шляхом декарбосилізації безпосередньо у центральну нервову систему (ЦНС), що усуває дефіцит дофаміну у нервових клітинах. Карбидопа, яка не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, перешкоджає екстрацеребральному декарбосилуванню леводопи, завдяки чому надходження леводопи до мозку та перетворення її у допамін у ЦНС збільшуються, що стримує зменшення симптомів хвороби Паркінсона у багатьох пацієнтів. Показання. Хвороба Паркінсона. Протипаркінсонічна. Встановлено гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату. Одночасне застосування селективних інгібіторів моноаміноксидаз (МАО) (застосування даного препарату слід припинити щонайменше за 2 тижні до призначення лікування препаратом Левокет). Препарат можна застосовувати лише із селективними інгібіторами МАО-В у рекомендованих дозах (наприклад із селегіліном HCl). Також можливі та нерідко надостатність. Також серйозна ризиком. Гострий інсульт. Стани, при яких протипаркінсонічні засоби (наприклад, феноромолан, глутетимід, синдром Кушинга). Підозрілі надгострої утворення на шкірі (дерматити) або меланоза в анатоміях. Заригоритова гулаука. Побічні реакції. При застосуванні леводопи/карбидопи найчастіше виникають побічні ефекти, спричинені центральною нейрофармакологічною активністю дофаміну: дискінезії (включючи хорезподібні), дистонії та інші мимовільні рухи, нудота. Спання м'язів і біофорасми можуть бути ранніми ознаками для зменшення дози препарату. Іншими серйозними побічними ефектами є ментальні зміни, вкочення паранормальне кислення та пошкоди, депресія з суїцидальними тенденціями або без них, демансь. Застосовується випадки патологічного сну, підвищення арбідо та гіперсенсибілізації серед пацієнтів, особливо при застосуванні високих доз; ці прояви зникають при зменшенні дози або припиненні терапії (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ТОВ «Асінно Старт». Р.П. МОЗ України: No UA/7844/02/01 Наказ МОЗ України від 25.03.2020 No 707. ЛЕВОКОМ РЕТАРД АСІНО. Склад: 1 таблетка пролонгованої дії препарату Левокет ретард Асіно 100/25 містить: леводопи 100 мг, карбидопи монодрату, що відповідає карбидопи – 25 мг; 1 таблетка пролонгованої дії препарату Левокет ретард Асіно 200/50 містить: леводопи 200 мг, карбидопи монодрату, що відповідає карбидопи – 50 мг. Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії. Фармакотерапевтична група. Протипаркінсонічні засоби. ДОВА та її похідні. Код АТХ N04B A02. Фармакологічні властивості. Леводопа полегшує симптоми хвороби Паркінсона, декарбосилізує її в головному мозку до дофаміну, який у цих пацієнтів міститься у меншій кількості (залишок терапії). Оскільки препаратом 95% перетворюється леводопа декарбосилізується в периферичних органах, до мозку надходить лише невелика частина. Одночасне введення інгібітора декарбосилізи карбидопи значно збільшує декарбосилізовану леводопу на периферії. Як результат, доза леводопи, необхідна для досягнення подібного клінічного ефекту, може бути зменшена до 20%, необхідна для монотерапії. Таким чином можна уникнути побічних ефектів з боку травної і серцево-судинної систем. Показання. Як додаткова терапія при хворобі Паркінсона у пацієнтів, у яких при лікуванні замінюючи леводопу/інгібіторами декарбосилізи неможливо виключити виникли моторні флуктуації. Лікарський засіб Левокет ретард Асіно застосовувати в комбінації з іншими засобами для лікування хвороби Паркінсона як альтернативу препаратів леводопи/інгібіторів декарбосилізи з неоптимізованим вивільненням (стандарт). Відсутній достатній клінічний досвід застосування лікарського засобу Левокет ретард Асіно пацієнтам, які раніше не отримували леводопи чи інші протипаркінсонічні препарати, чи при переході від лікування таблетками Левокет ретард Асіно 100/25 мг до лікування таблетками Левокет ретард Асіно 200/50 мг, ні при тривалому лікуванні. Примітка. Таблетки Левокет ретард Асіно не призначені для лікування екстрапірамідних та інших рухових порушень, спричинених медикаментами. Протипаркінсонічна. Падіння чутливості до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Падіння надгострої утворення на шкірі (дерматити) або меланоза в анатоміях, оскільки леводопа може активувати злиплину меланому. Заригоритова гулаука. Одночасне застосування лікарського засобу Левокет ретард Асіно та селективних інгібіторів моноаміноксидаз (МАО). Лікування інгібіторами МАО слід припинити щонайменше за два тижні до призначення препарату. Лікарський засіб можна застосовувати із селективними інгібіторами МАО-В (наприклад, селегіліном) у рекомендованих дозах. Побічні реакції. Феномен «включення-виключення» (чергування рухливості та нерухливості), головний біль, перестави (наприклад, поволокання та оцінка кісточки), ортостатична гіпотензія (ортостатичні ефекти при зміні положення): запоро, діарея, диспепсія, м'язові судороги, біль у грудях (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Асінно Фарма АГ/Асінно Pharma AG. Р.П. МОЗ України: No UA/16260/01/01 та No UA/16261/01/01. Наказ МОЗ України від 26.10.2021 No 2374. 1 Summary of the recommendations of the EFN/MS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease/Eur J of Neurol, 2013; 20 (1): 5–15. 2. Martinez-Martin P, et al. Impact of Pharmacotherapy on Quality of Life in Patients with Parkinson's Disease. CNS Drugs. 2015 May;29(5):397–413. 3. «Ціногвинення АНТЕКА».

Поліпшення результатів терапії хвороби Паркінсона за допомогою застосування леводопи пролонгованої дії

І.М. Карабань

Державна установа «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ, Україна

Анотація. У близько 60–80% пацієнтів з хворобою Паркінсона (ХП) розвиваються рухові ускладнення (флуктуації та дискінезії), викликані леводопою, причому у 30% — лише через 3 роки лікування. Пульсуюча стимуляція рецепторів є основним механізмом, що зумовлює виникнення цих ускладнень, тому їх доречніше розглядати як результат методу введення, а не як внутрішній ефект леводопи. Так, з розвитком захворювання ефективність леводопи знижується через короткий період напіввиведення та постійні коливання концентрації у плазмі крові. Стабільніші та триваліші концентрації леводопи в плазмі крові порівняно з іншими формами забезпечує леводопа/карбідоба пролонгованої дії. Незважаючи на те що початок клінічної відповіді настає повільніше, він зменшує відповідь на пікові дози та «виснаження», що виникає при застосуванні традиційної леводопи/карбідопи. Згідно з результатами багатоцентрового подвійного сліпого дослідження лікування препаратом пролонгованої дії значно скоротило щоденну тривалість періодів «вимкнення» та продовжило фазу «увімкнення», забезпечивши значне клінічне покращання. При цьому частота прийому була значно меншою. Інші дослідження свідчать про поліпшення якості сну та тривале, роками, збереження його ефекту. Більше того, препарат пролонгованої дії здатний попередити появу рухових ускладнень. Леводопу/карбідопу пролонгованої дії рекомендують на всіх стадіях ХП. На ранніх — в якості монотерапії, на пізніх, особливо у пацієнтів з явищами «виснаження», дискінезіями пікових доз та у нічний час, — у комбінації з іншими протипаркінсонічними препаратами.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, карбідоба, леводопа пролонгованої дії, леводопа/карбідоба пролонгованої дії, рухові ускладнення, дискінезії, моторні флуктуації, дискінезії пікових доз, тривалість ефекту.

Хвороба Паркінсона (ХП) — хронічна нейродегенеративна патологія, яку відмічають у близько 1–2 осіб із 1000, а у віці старше 60 років — у 1 зі 100 [1]. Патогенні механізми спорадичної ХП (близько 90% усіх випадків) мають поліетіологічну, остаточно не встановлену природу. Прогресуюча дегенерація нейронів чорної субстанції середнього мозку, що продукують дофамін, призводить до появи класичної клінічної тріади симптомів (тремор у спокої, ригідність, брадикінезія) та постуральної нестабільності, а також широкого спектра немоторних і нейропсихічних проявів, які впливають на працездатність та якість життя пацієнтів [2, 3]. При цьому перебіг захворювання та тяжкість симптомів характеризуються вираженою гетерогенністю [4]. Основні рухові ознаки ХП — тремор, ригідність і брадикінезія — з'являються, коли втрачена значна частка дофамінових нейронів чорної субстанції, а рівень дофаміну у смугастому тілі знижений на 60–80% [5].

Метою терапії ХП є якомога довший контроль симптомів із мінімумом побічних реакцій. Леводопа десятиліттями (у США — з 1970 р.) призначалася при ХП з метою відновлення дофамінергічного дефіциту і залишається основним засобом для усунення моторних симптомів завдяки доведеній ефективності та безпеці. Вона є дуже ефективною протягом перших кількох років прийому, оскільки на ранніх стадіях ХП ще є нейрони, які здатні зберігати екзогенний дофамін, регулювати його вивільнення та підтримувати нормальну фізіологічну стимуляцію рецепторів у смугастому тілі [6]. Однак у міру прогресування ХП частішають інколи непередбачувані переходи між станами з хорошим терапевтичним ефектом («увімкнення» — on) та поганим контролем симптомів («вимкнення» — off), що відомо як моторні флуктуації (МФ), а також мимовіль-

ні рухи (дискінезія), які разом розглядаються як рухові ускладнення у зв'язку з прийомом леводопи [7] (таблиця). Можуть виникати і немоторні флуктуації (нейропсихіатричні, вегетативні та сенсорні), які складніше виявити.

Таблиця Характеристика етапів перебігу та деяких ускладнень ХП (МФ та дискінезій) [7, 8]

Етап перебігу	Прояви
Період «увімкнення» (on)	Відмічається хороша відповідь на терапію зі зменшенням вираженості моторних симптомів і поліпшенням функціонального стану
Період «вимкнення» (off)	Ефект допамінергічного препарату знижується і відзначається повторна поява симптомів
Моторні флуктуації (найтяжча форма — «йо-йо»)	Чергування періодів «увімкнення» та «вимкнення»; у тяжких випадках непередбачувані стрімкі зміни функціонального стану
Виснаження (wearing-off)	Скорочення часу, протягом якого зберігається ефект від кожної дози препарату
Відкладена відповідь аж до її відсутності (no-on)	Затримка настання ефекту леводопи
Дискінезії	Мимовільні неритмічні рухи (хорея, дистонія, атетоз, міоклонус), які часто задіюють кінцівки, тулуб та/або шийно-лицьові ділянки
Двофазна дискінезія	Виникає безпосередньо перед пероральним прийомом леводопи та після закінчення її дії
Дискінезії періоду «off»	Зазвичай розвиваються при дуже низькій концентрації леводопи; характерним проявом є ранкова дистонія стоп, часто болюча

Рухові ускладнення (флуктуації та дискінезії), викликані леводопою, розвиваються у близько 80% пацієнтів

із ХП, причому у 30% — лише через 3 роки лікування [9, 10]. Вони можуть обмежувати терапевтичні можливості, оскільки підвищення дози леводопи в міру прогресування захворювання веде до збільшення їх вираженості та погіршення якості життя пацієнтів. При цьому згідно з останніми дослідженнями дискінезії більш тісно пов'язані з прогресуванням хвороби, ніж з тривалістю прийому леводопи. Про це свідчить, зокрема, порівняння пацієнтів із Гани та Італії у проспективному дослідженні, за результатами якого МФ розвинулися приблизно через той самий термін від початку захворювання у пацієнтів обох груп, незалежно від тривалості попереднього прийому леводопи, яку в Африці призначали набагато пізніше після дебюту хвороби [11].

Так, факторами ризику рухових ускладнень є тривалість і стадія захворювання, час прийому леводопи і її кумулятивна доза, сповільнення моторики шлунка, жіноча стать і низька маса тіла [12–15]. Пацієнти молодшого віку, як правило, мають вищий ризик розвитку рухових ускладнень. Після 5 років прийому леводопи серед пацієнтів із дебютом ХП у молодшому віці (40–49 років) дискінезії розвинулися у 70%, тоді як у групі віком 50–59 років — у 42% [16]. Особливо схильні до розвитку моторних ускладнень на ранніх стадіях захворювання носії генетичних мутацій, таких як PARKIN, PINK1 і DJ-1.

Причина рухових ускладнень — недосконалість процесу введення

Основним механізмом, що зумовлює виникнення ускладнень під час лікування ХП, є пульсуюча стимуляція рецепторів [17, 18]. Тому доречніше розглядати дискінезію як результат методу введення леводопи, а не як ефект самого препарату. На ранніх стадіях дофамінергічні нейрони, що залишилися, накопичують надлишок екзогенного дофаміну, зменшуючи коливання його рівня в головному мозку у зв'язку з прийомом леводопи. Тому короткий період напіввиведення препарату не впливає на те, як він працює в організмі. Однак у міру прогресування захворювання та подальшої втрати відповідних нейронів дофамін більше не накопичується та не виділяється належним чином. До того ж пацієнти з ХП, які отримували лікування леводопою, мають більшу кількість відповідних рецепторів у цитоплазмі, ніж здорові люди, і передача сигналів є надчутливою. Надмірна стимуляція дофамінових рецепторів призводить до найпоширенішої форми рухових розладів — дискінезії пікової дози. З прогресуванням захворювання перепади концентрації дофаміну в синаптичних щілинах стають усе більш вираженими, і тривалість ефекту леводопи скорочується (феномен «виснаження») (рис. 1).

Рисунок 1 Зміна ефективності (зменшення діапазону оптимальної концентрації) леводопи у міру прогресування захворювання [17]



Екзогенна леводопа може метаболізуватися не тільки в дофамінергічних, але й серотонінергічних і норадрен-

ергічних закінченнях чорної субстанції. Через брак регуляторів вивільнення дофаміну із цих терміналів відбувається ненормальним і спорадичним чином. Екстремальні коливання рівня дофаміну в смугастому тілі виявляються як феномен «йо-йо» — непередбачувані стрімкі зміни функціонального стану. На пізніх стадіях дискінезії спричиняють як низькі, так і високі дози леводопи, тому лише підвищення рівня дофаміну замість лікування є досить не-ефективним, і важливо шукати інші можливості [19].

Золотий стандарт

Лікування ХП доступними препаратами зумовлює позитивний симптоматичний ефект, однак не існує препаратів, що модифікують захворювання, чи нейропротекторних методів, які б уповільнили прогресування [20]. Тому лікування починається на розсуд пацієнта та лікаря, коли симптоми спричиняють порушення функції або соціальні незручності.

Сучасним золотим стандартом лікування є допамінергічні препарати, найбільш потужний з яких — леводопа, при цьому важливі [21]:

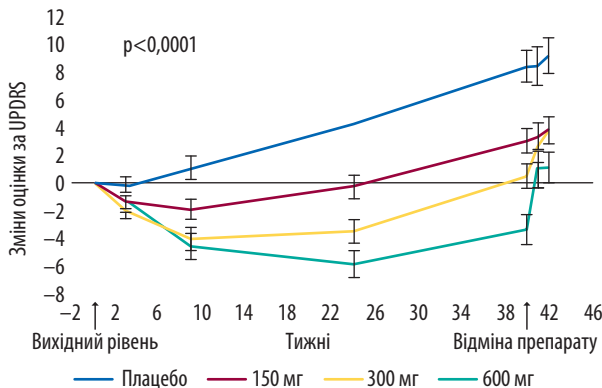
- висока чутливість (80%) до нього при ідіопатичній (спорадичній) ХП щодо зменшення вираженості бра-дкінезії та ригідності;
- лікування ХП у пацієнтів віком старше 70 років рекомендується починати саме з цього препарату, враховуючи підвищений ризик нейропсихіатричних побічних ефектів агоністів дофаміну, у той час як при ранньому початку можна спробувати й інші допамінергічні препарати;
- коли хвороба прогресує (через 2–5 років від початку), а інші методи лікування перестають бути ефективними, більшість пацієнтів приймають допамінергічні препарати.

Дофамін важко проникає через гематоенцефалічний бар'єр, на відміну від свого попередника — леводопи, він метаболізується в тонкому кишечнику і перетворюється на дофамін за допомогою декарбоксилази ароматичних L-амінокислот і катехол-О-метилтрансферази. Леводопа з негайним вивільненням — засіб короткої дії з нестабільною концентрацією в плазмі крові. Однак на початку лікування ефект зазвичай настає після кількох днів чи навіть тижнів прийому та триває також днями, навіть якщо терапію припинено [22]. Пікові рівні досягаються протягом 1 години після перорального прийому, концентрація знижується до <10% протягом 5 годин у здорових дорослих [23]. Це додатково ускладнюється потенційною варіабельністю біодоступності у зв'язку зі сповільненою моторикою шлунково-кишкового тракту.

Керування руховими розладами

Так, леводопа або уповільнює прогресування хвороби Паркінсона, або чинить пролонгований вплив на її симптоми [10]. При цьому призначення препарату швидко-го вивільнення 361 пацієнту з ранньою стадією хвороби Паркінсона зумовлювало достовірне дозозалежне зниження загального балу за шкалою UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) (рис. 2). Проте хоча найбільшу вираженість дії спричиняла найвища доза леводопи, саме вона була пов'язана із вищою частотою рухових ускладнень, включаючи дискінезію та тенденцію до розвитку феномену «виснаження». Тому лікар повинен прагнути призначити хворому найнижчу, але досить ефективну дозу леводопи.

Рисунок 2 Зміна кількості балів за UPDRS від вихідного рівня протягом 42 тиж лікування різними дозами препарату леводопи швидкого вивільнення [10]



Існує загальний консенсус із достатніми підтверджувальними доказами, що слід уникати доз леводопи, вищих за необхідні для адекватного контролю симптомів, оскільки вищі дози можуть не виправдано підвищити ризик розвитку МФ і дискінезії [24]. Проте з прогресуванням захворювання ефективність леводопи знижується через короткий період її напіввиведення та постійні коливання концентрації у плазмі крові. Пацієнтам зазвичай потрібно підвищувати дозу, а також частоту прийому, призначаючи її, наприклад, кожні 2–3 годин. Зі збільшенням кількості препарату в результаті збільшується вираженість рухових розладів.

Медикаментозні підходи до керування МФ включають скорочення інтервалу між прийомами доз леводопи/карбідопи негайного вивільнення, перехід на лікарську форму препарату з більшою тривалістю дії або застосування розчину леводопи насосною доставкою його в тонкий кишечник. Поширеною стратегією для зменшення вираженості рухових ускладнень є поєднання леводопи та інгібітора ДОФА-декарбоксилази (карбідоп, бенсеразид). Останні покращують всмоктування та знижують периферичний метаболізм леводопи, проте короткий період напіврозпаду комбінованих препаратів призводить до помітних коливань концентрації леводопи в плазмі крові, що може позначатися на рухових ускладненнях.

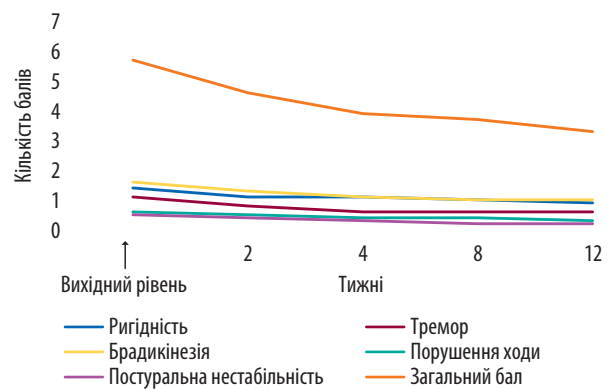
Леводопи/карбідопи пролонгованої дії розроблена для поєднання фармакокінетики як негайного, так і пролонгованого вивільнення, що забезпечує менш частий режим дозування та стабільніші і триваліші концентрації леводопи в плазмі крові порівняно з іншими формами пероральної леводопи. Леводопи/карбідопи у співвідношенні 1:4 у формі таблеток пролонгованої дії доступні у двох дозах, що забезпечує характерний та унікальний фармакокінетичний профіль. Після перорального прийому відбувається швидке всмоктування леводопи, максимальна концентрація якої досягається протягом близько 0,75 годин (100 мг/25 мг), що можна порівняти з леводопою/карбідопою негайного вивільнення, та 2 годин (200 мг/50 мг), з подальшим повільним вивільненням протягом 4–6 год (200 мг/50 мг) до повторного зниження. Тривалість ефекту форми пролонгованого вивільнення (200 мг/50 мг) майже вдвічі більша, ніж звичайної [25]. Оскільки біологічна доступність леводопи в таблетках пролонгованої дії 200 мг/50 мг порівняно з таблетками леводопи/карбідопи 100 мг/25 мг становить лише 70%, добова доза леводопи в таблетках пролонгованої дії зазвичай вища, ніж у лікарських форм зі швидким вивільненням.

Леводопи пролонгованої дії повільно всмоктується в кишечнику. Хоча вона не може змусити нейрони головного мозку запасати дофамін, вона створює альтернативне депо попередника дофаміну — леводопи — у кишечнику. З цього депо леводопи поступово надходить до дофамінергічних нейронів чорної субстанції, перетворюється в них на дофамін і починає безперервно виділятися у смугастому тілі. «Штормоподібне» виділення медіатора з подальшою його відсутністю стає неможливим. Водночас знижується чутливість дофамінових рецепторів до дофаміну завдяки його більш стабільній концентрації. Оскільки всі три процеси, які були порушені (відсутність запасів дофаміну, прискорення його секреції та підвищення чутливості до нього), усунуто, то вираженість МФ та дискінезії зменшується чи вони повністю зникають [22, 26, 27].

Клінічні переваги пролонгованої форми

Призначення леводопи/карбідопи пролонгованої дії 45 пацієнтам з тривалістю хвороби Паркінсона 2,0+2 роки зумовлювало достовірне та дозозалежне зниження кількості балів за шкалою NYUPDRS (New York University Parkinson's Disease Rating Scale) (рис. 3).

Рисунок 3 Зміна кількості балів* за шкалою NYUPDRS [28]



*всі параметри статистично значущі ($p < 0,001$), окрім порушення ходи та постуральної нестабільності на 2-му тижні.

Важлива перевага, що забезпечується препаратом пролонгованої дії, — менша варіативність концентрації леводопи у плазмі крові та більша однорідність клінічної відповіді [29]. Незважаючи на те що початок клінічної відповіді настає повільніше, препарат зменшує відповідь на пікові дози та «виснаження», що виникають при застосуванні традиційної леводопи/карбідопи. У деяких випадках, зважаючи на відстрочений початок антипаркінсонічного ефекту, особливо першого ранкового прийому, у деяких пацієнтів додатково застосовували стандартний препарат у невисоких (бустерних) дозах [23, 25, 30].

За результатами багатоцентрового подвійного сліпого дослідження за участю 202 пацієнтів із прогресуючою ХП та МФ, лікування леводопою/карбідопою пролонгованої дії значно скоротило щоденну тривалість періодів «вимкнення» та подовжило фазу «увімкнення». Відповідно до оцінок як лікарів, так і пацієнтів зафіксовано значне клінічне покращання при застосуванні пролонгованої форми порівняно зі стандартною. Пацієнти надавали перевагу першому варіанту у співвідношенні близько 2:1. При цьому частота прийому препарату була значно меншою, тоді як щоденне застосування леводопи підвищено на 25%. Профілі безпеки обох препаратів були подібними [32].

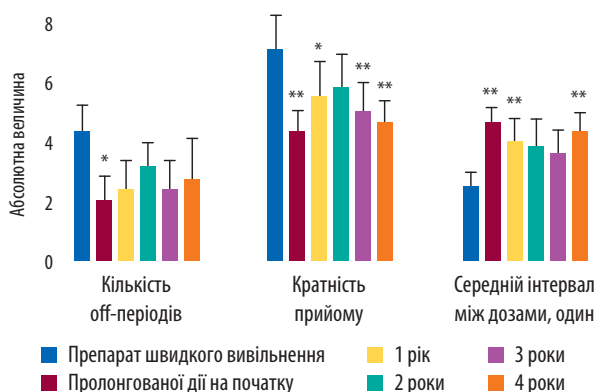
У пацієнтів із дозозалежними МФ леводопи/карбідопи пролонгованої дії, на відміну від леводопи/карбідопи стандартної дії, забезпечувала подовження часу «увімкнення» та зменшення кількості періодів «вимкнення» [31]. Також кращими були оцінки пацієнтів за шкалами оцінки функціонального стану. Безпека та переносимість обох препаратів були подібними. Кількість доз, які приймали протягом доби, при лікуванні препаратом пролонгованої дії, була на 15–30% меншою. Таким чином, препарат пролонгованої дії не тільки стабілізує концентрацію леводопи у плазмі крові, але й подовжує тривалість її дії. Більше того, під його впливом більшою мірою зменшувалася вираженість дистонії, що відповідає подовженню періоду «увімкнення».

Леводопи/карбідопи пролонгованої дії у клінічному дослідженні також підвищувала якість сну, за даними об'єктивного обстеження [33]. Це важливо, оскільки у пацієнтів з ХП часто відмічають відповідні порушення. Прийом препарату пролонгованої дії перед сном також полегшує ранкову дистонію — один із різновидів дискінезій періодів «вимкнення» [34].

Суттєво, що ефект леводопи/карбідопи пролонгованої дії зберігався протягом тривалого часу. Так, зменшення кількості щоденних періодів «вимкнення», кількості щоденних доз леводопи, а також збільшення середніх інтервалів між дозами виявили у >50% пацієнтів, які отримували лікування протягом 2 або 4 років [35]. Повідомляють, що застосування леводопи подовженої дії до появи МФ може запобігти розвитку цього найбільш виснажливого аспекту тривалого лікування леводопою при ХП.

Леводопи/карбідопи пролонгованої дії ефективно бореться з моторними флуктуаціями періоду «вимкнення» (off), дискінезіями періоду «увімкнення» (on) та періоду «off» (вночі). Приклад такого порівняльного дослідження леводопи/карбідопи пролонгованої дії та негайного вивільнення у пацієнтів з пізньою стадією хвороби Паркінсона (>12 років) представлений на **рис. 4**. Встановлено, що леводопи/карбідопи пролонгованої дії завдяки своїй ефективності дозволяла зменшити кратність прийомів, відповідно, збільшити інтервал між дозами [35].

Рисунок 4 Кількість щоденних періодів «вимкнення» (off), кратність прийому і середній інтервал між дозами у пацієнтів, які завершили 4-річне лікування леводопою/карбідопою швидкого вивільнення або (на вихідному рівні, через 1; 2; 3; 4 роки лікування) препаратом пролонгованої дії



(* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ порівняно з леводопою/карбідопою швидкого вивільнення, тест Даннетта).

Таким чином, леводопи/карбідопи пролонгованої дії дає можливість суттєво покращити та закріпити на тривалий термін результати терапії, поліпшити задоволеність та комплаєнтність пацієнтів. Більш стала концентрація леводопи та нижча максимальна доза дозволяють забезпечити кілька переваг порівняно з формою негайного вивільнення:

- поновити ефективність терапії, коли на фоні застосування стандартного препарату з'явилися явища «виснаження», і пацієнт не відчуває ефекту прийому препарату;
- зменшити вираженість дискінезій та кількість періодів «виключення»;
- зменшити кратність прийому та величину доз, що приймають;
- в результаті пацієнт може пересуватися і виконувати повсякденні дії з відносною легкістю, часто з меншим тремором і ригідністю.

Леводопи/карбідопи пролонгованої дії рекомендують на всіх стадіях ХП: на ранніх — у якості монотерапії; на пізніх, особливо у пацієнтів з явищами «виснаження», дискінезіями пікових доз та у нічний час, — у комбінації з леводопою швидкої дії. Профіль безпеки та переносимості леводопи/карбідопи звичайного та пролонгованого вивільнення не відрізняються, і пацієнти з більшою готовністю дотримуються терапії препаратами з пролонгованою формою.

UA-LEVC-PUB-022023-035

Список використаної літератури

1. Tysnes O.B., Storstein A. (2017) Epidemiology of Parkinson's disease. *J. Neural. Transm. (Vienna)*, 124(8): 901–905.
2. Lees A.J., Hardy J., Revesz T. (2009) Parkinson's disease. *Lancet*, 373(9680): 2055–2066.
3. Poewe W. (2008) Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.*, 15(Suppl. 1): 14–20.
4. Greenland J.C., Williams-Gray C.H., Barker R.A. (2019) The clinical heterogeneity of Parkinson's disease and its therapeutic implications. *Eur. J. Neurosci.*, 49(3): 328–338.
5. Lang A.E. (2007) The progression of Parkinson disease: a hypothesis. *Neurology*, 68(12): 948–952.
6. Bezard E. (2013) Experimental reappraisal of continuous dopaminergic stimulation against L-dopa-induced dyskinesia. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, 28: 1021–1022.
7. Cerri S., Blandini F. (2020) An update on the use of non-ergot dopamine agonists for the treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin. Pharmacother.*, 21: 2279–2291.
8. Cabreira V., Soares-da-Silva P., Massano J. (2019) Contemporary Options for the Management of Motor Complications in Parkinson's Disease: Updated Clinical Review. *Drugs*, 79(6): 593–608.
9. Ahlskog J.E., Muenter M.D. (2001) Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov. Disord.*, 16: 448–458.
10. Fahn S., Oakes D., Shoulson I. et al. (2004) Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.*, 351: 2498–2508.
11. Cilia R., Akpalu A., Sarfo F.S. et al. (2014) The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: Insights into motor complications from sub-Saharan Africa. *Brain*, 137: 2731–2742.
12. Schapira A.H.V., Emre M., Jenner P., Poewe W. (2009) Levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.*, 16: 982–989.
13. Sharma J.C., Ross I.N., Rascol O., Brooks D. (2008) Relationship between weight, levodopa and dyskinesia: the significance of levodopa dose per kilogram body weight. *Eur. J. Neurol.*, 15(5): 493–496.

14. Warren Olanow C., Kieburtz K., Rascol O. et al. (2013) Factors predictive of the development of Levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 28(8): 1064–1071.
15. Doi H., Sakakibara R., Sato M. et al. (2012) Plasma levodopa peak delay and impaired gastric emptying in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.*, 319(1–2): 86–88.
16. Ku S., Glass G.A. (2010) Age of Parkinson's disease onset as a predictor for the development of dyskinesia. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, 25: 1177–1182.
17. Kwon D.K., Kwatra M., Wang J., Ko H.S. (2022) Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease: Pathogenesis and Emerging Treatment Strategies. *Cells*, 11(23): 3736.
18. Hauser R.A. (2009) Levodopa: past, present, and future. *Eur. Neurol.*, 62(1): 1–8. doi: 10.1159/000215875.
19. Contin M., Martinelli P. (2010) Pharmacokinetics of levodopa. *J. Neurol.*, 257: S253–S261.
20. AlDakheel A., Kalia L.V., Lang A.E. (2014) Pathogenesis-targeted, disease-modifying therapies in Parkinson disease. *Neurotherapeutics*, 11: 6–23.
21. Lee T.K., Yankee E.L. (2021) A review on Parkinson's disease treatment. *Neuroimmunology and Neuroinflammation*, 8: 222.
22. Fahn S. (2006) Levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *J. Neural. Transm. Suppl.*, 71: 1–15.
23. Hsu A., Yao H.M., Gupta S., Modi N.B. (2015) Comparison of the pharmacokinetics of an oral extended-release capsule formulation of carbidopa-levodopa (IPX066) with immediate-release carbidopa-levodopa (Sinemet®), sustained-release carbidopa-levodopa (Sinemet® CR), and carbidopa-levodopa-entacapone (Stalevo®). *J. Clin. Pharmacol.*, 55(9): 995–1003.
24. Aradi S.D., Hauser R.A. (2020) Medical Management and Prevention of Motor Complications in Parkinson's Disease. *Neurotherapeutics*, 17: 1339–1365.
25. LeWitt P.A. (1992) Clinical studies with and pharmacokinetic considerations of sustained-release levodopa. *Neurology*, 42(1 Suppl. 1): 29–32.
26. Margolesky J., Singer C. (2017) Extended-release oral capsule of carbidopa-levodopa in Parkinson disease. *Ther. Adv. Neurol. Disord.*, 11. doi: 10.1177/1756285617737728.
27. Карабань І.Н. (2018) Леводопа/карбидопа пролонгированного высвобождения в лечении болезни Паркинсона. *Международ. неврол. журн.*, 3(97): 48–58.
28. Olanow C.W., Nakano K., Nausieda P. et al. (1991) An open multicenter trial of Sinemet CR in levodopa-naïve Parkinson's disease patients. *Clin. Neuropharmacol.*, Jun; 14(3): 235–40.
29. LeWitt P.A., Nelson M.V., Berchou R.C. et al. (1989) Controlled-release carbidopa/levodopa (Sinemet 50/200 CR4): clinical and pharmacokinetic studies. *Neurology*, 39(11 Suppl. 2): 45–53.
30. Deleu D., Jacques M., Michotte Y., Ebinger G. (1989) Controlled-release carbidopa/levodopa (CR) in parkinsonian patients with response fluctuations on standard levodopa treatment: clinical and pharmacokinetic observations. *Neurology*, 39(11 Suppl.2): 88–92.
31. Wolters E.C., Tessalear H.J. (1996) International (NL-UK) double-blind study of Sinemet CR and standard Sinemet (25/100) in 170 patients with fluctuating Parkinson's disease. *J. Neurol.*, 243(3): 235–240.
32. Hutton J.T., Morris J.L., Bush D.F. et al. (1989) Multicenter controlled study of Sinemet CR vs Sinemet (25/100) in advanced Parkinson's disease. *Neurology*, 39(11 Suppl. 2): 67–72.
33. Gros P., Mery V.P., Lafontaine A.L. et al. (2016) Obstructive sleep apnoe in Parkinson's disease patients: effect of Sinemet CR taken at bedtime. *Sleep Breath*, 20(1): 205–212. doi: 10.1007/s11325-015-1208-9.
34. Rascol O., Perez-Lloret S., Ferreira J.J. (2015) New treatments for levodopa-induced motor complications. *Mov. Disord.*, 30: 1451–1460.
35. Cedarbaum J.M., Silvestri M., Clark M. et al. (1990) Results of long-term treatment with controlled-release levodopa/carbidopa (Sinemet CR). *J. Neural. Transm. Park. Dis. Dement. Sect.*, 2(3): 205–213.

Improvement of the results of the therapy of Parkinson's disease with the use of the drug levodopa of prolonged action

I.M. Karaban

Dmitro F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract. Approximately 60–80% of patients with Parkinson's disease (PD) develop motor complications (fluctuations and dyskinesias) caused by levodopa, with 30% developing after only 3 years of treatment. Pulsatile stimulation of receptors is the main mechanism involved in the occurrence of these complications, so it is more appropriate to consider them as a result of the method of administration, rather than as an intrinsic effect of levodopa. Thus, with the development of the disease, its effectiveness decreases due to a short half-life and constant fluctuations in plasma concentration. More stable and longer concentrations of levodopa in plasma compared to other forms is provided by oral extended-release formulation of carbidopa-levodopa. Although the onset of clinical response is slower, it reduces the peak dose responses and «wearing-out» that occurs with conventional carbidopa/levodopa. According to the results of a multicenter, double-blind study, treatment with a long-acting formulation significantly reduced the daily duration of «off» periods and prolonged the «on» phase, providing a significant clinical improvement. At the same time, the frequency with which medicines should be taken, was more lower. Other studies show an improvement in the quality of sleep and long-term maintenance of its effect for years. Moreover, the extended-release formulation is able to prevent the appearance of motor complications. Levodopa of prolonged action is recommended for all stages of PD. In the early phase — as monotherapy, in the late, especially in patients with «exhaustion» phenomena, dyskinesias of peak doses and at night — in combination with other antiparkinson drugs.

Key words: Parkinson's disease, carbidopa, levodopa extended-release, motor complications, dyskinesias, motor fluctuations, dyskinesias of peak doses, duration of effect.

Інформація про автора:

Карабань Ірина Миколаївна — доктор медичних наук, професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології екстрапірамідної нервової системи Державної установи «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ, Україна.

Адреса для кореспонденції:

Карабань Ірина Миколаївна
04114, Київ, вул. Вишгородська, 67

Information about the author:

Karaban Iryna M. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of clinical physiology and pathology of the extrapyramidal nervous system of the Dmitro F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Address for correspondence:

Iryna Karaban
04114, Kyiv, Vyshgorodska str., 67

Надійшла до редакції/Received: 25.12.2022

Прийнято до друку/Accepted: 28.12.2022