



Ефективність фіксованої комбінації леводопи, карбідопи та ентакапону в лікуванні пацієнтів із хворобою Паркінсона

Хвороба Паркінсона супроводжується прогресуванням рухових порушень, які традиційно корегуються леводопою. Проте тривала терапія часто призводить до розвитку моторних флуктуацій та феномену виснаження ефекту дози. М.А. Prasetyo та F. Herawati у статті «Effectiveness of Stalevo drug usage in Parkinson's patients» видання JPPIPA (2026; <https://jppipa.unram.ac.id/index.php/jppipa>) проаналізували ефективність фіксованої комбінації леводопи, карбідопи та ентакапону в подоланні цих рухових ускладнень при довгостроковому лікуванні, сфокусувавшись на важливості раннього оцінювання стану та моніторингу. Пропонуємо до вашої уваги огляд цієї публікації.

Виклики та обмеження лікування леводопою

Хвороба Паркінсона (ХП) — нейродегенеративна патологія, що проявляється тремором спокою, ригідністю та брадикінезією. ХП уражає близько 1 % осіб віком понад 60 років, поступаючись за поширеністю лише хворобі Альцгеймера (Prasetyo, Herawati, 2026). Леводопа залишається еталонним методом дофамінергічної замісної терапії та застосовується у поєднанні з інгібіторами дофа-декарбоксілази (ІДДК), як-от карбідопа або бенсеразид, для підвищення біодоступності (Solla et al., 2010). Однак тривале лікування супроводжується розвитком моторних флуктуацій: близько 80 % пацієнтів стикаються з ускладненнями, а їх ризик зростає на ~ 10 % щороку, досягаючи майже 100 % через 10 років (Reichmann, 2023). Найбільш значущими є феномен виснаження ефекту дози («wearing-off»), дискінезії та патерни «увімкнення–вимкнення» («on-off»), що пов'язані з коротким періодом напіввиведення ($T_{1/2}$) леводопи та пульсуючою стимуляцією дофамінових рецепторів.

Оптимізація терапії леводопою

Одним із підходів до подолання фармакокінетичних обмежень леводопи є застосування фіксованої комбінації леводопи, карбідопи та ентакапону (Сталево). Її дія спрямована на підвищення ефективності терапії, зменшення моторних флуктуацій і стабілізацію рівня леводопи у плазмі, що особливо важливо у пацієнтів із феноменом «wearing-off». Інгібітор катехол-О-метилтрансферази (КОМТ) ентакапон подовжує дію леводопи та зменшує тривалість off-періодів (Sethi et al., 2009).

Застосування фіксованої комбінації відповідає сучасним підходам до лікування прогресуючої ХП, оскільки забезпечує стабільнішу дофамінергічну стимуляцію та поліпшення контролю симптомів. При цьому терапія потребує індивідуального підбору доз і моніторингу переносимості з огляду на можливі побічні ефекти. У клінічних дослідженнях показано, що застосування Сталево є не менш ефективним, ніж роздільне приймання леводопи/ІДДК та ентакапону, із додатковою перевагою спрощення терапії (Brooks et al., 2005).

Метою дослідження М.А. Prasetyo і F. Herawati (2026) було оцінити ефективність фіксованої комбінації леводопи, карбідопи та ентакапону (Сталево) у пацієнтів із ХП для контролю рухових ускладнень при тривалому лікуванні.

Матеріали й методи дослідження

Пошук джерел здійснювали в електронних базах Pubmed, ScienceDirect, Google Scholar, а також на урядових вебсайтах за період 2004–2024 рр.

Критерії включення:

- дизайн дослідження (рандомізоване/обсерваційне);
- суб'єкти: пацієнти із діагностованою ХП;
- втручання — пероральне приймання фіксованої комбінації леводопи, карбідопи та ентакапону (Сталево) окремо або у поєднанні з ліками інших класів;
- контрольна група: отримання плацебо.

Аналіз проводили із використанням описово-нарративного методу. Перший етап передбачав скринінг назв та анотацій для виключення дублікатів. Після цього виконували повний аналіз текстів з екстракцією даних щодо характеристик пацієнтів, параметрів лікування, клінічних результатів, ефективності та переносимості. До фінального аналізу увійшло 10 джерел, інші використовувалися як допоміжні.

Результати дослідження та обговорення

Механізм дії фіксованої комбінації Сталево

Кожен із трьох активних складників препарату Сталево підсилює його терапевтичну ефективність через взаємодоповнювальні механізми дії (Novataris, 2010).

Леводоп є попередником дофаміну, який здатен долати гематоенцефалічний бар'єр, перетворюючись у головному мозку на дофамін. Цей нейромедіатор відіграє ключову роль у регуляції рухових функцій, а його дефіцит у пацієнтів із ХП спричиняє характерні рухові прояви. Застосування леводопи дозволяє підвищити рівень дофаміну в мозку, зменшити прояви тремору та брадихінії, знизити ригідність м'язів (Sethi et al., 2009).

Карбідоп — периферичний ІДК, що запобігає перетворенню леводопи на дофамін поза межами центральної нервової системи (ЦНС). Це забезпечує надходження більшої кількості леводопи до мозку, що підвищує ефективність лікування. До того ж карбідоп подовжує $T_{1/2}$ леводопи із ~ 50 хв до 1,5 год, знижує периферичні рівні дофаміну та його метаболіту — гомованілінової кислоти, що сприяє зменшенню побічних ефектів.

Ентакапон є селективним і оборотним інгібітором ферменту КОМТ, що задіяний у метаболізмі леводопи з утворенням неактивних середників. При одночасному застосуванні ентакапону з леводопою та карбідопою пригнічується метаболізм леводопи, підвищується її плазмова концентрація і подовжується ефект препарату.

Дані досліджень свідчать, що така комбінація підвищує експозицію леводопи у плазмі на 35–40 %, пролонгує її $T_{1/2}$ та забезпечує стабільнішу дофамінергічну стимуляцію у ЦНС (Hauser, 2022). У клінічному випробуванні за участю здорових добровольців віком 45–75 років показано, що середні плазмові концентрації компонентів препарату Сталево є подібними до таких при застосуванні комбінації карбідопи/леводопи разом з ентакапоном.

Водночас Сталево забезпечує більш стабільний рівень леводопи в плазмі, що асоційовано із кращим контролем симптомів ХП (Hauser, 2022).

Феномен «wearing-off» та його клінічне значення

Феномен «wearing-off» є поширеним ускладненням за тривалої терапії леводопою у пацієнтів із ХП і належить до моторних флуктуацій. Він характеризується поступовим скороченням тривалості дії кожної дози препарату з відновленням симптомів ще до наступного приймання. Хоча цей стан традиційно асоціюють із пізніми стадіями захворювання, він може виникати раніше та часто залишається недооціненим, суттєво погіршуючи якість життя.

Широке застосування леводопи підтверджує центральну роль дофамінергічного дефіциту в патогенезі ХП (Jenner, 2023). На ранніх етапах флуктуації частково контролюються корекцією дози, інтервалами або додаванням інших препаратів, але із прогресуванням захворювання вони посилюються.

Окрім моторних проявів, «wearing-off» супроводжується немоторними симптомами, зокрема психоемоційними (тривожність, депресія), вегетативними (дисфагія, гіпергідроз, запаморочення) та сенсорними й когнітивними (біль, зниження концентрації уваги, імперативні позиви до сечовипускання), які можуть бути ранніми проявами off-періодів (Srinivasa, 2023).

Ключовою проблемою є баланс терапевтичного «вікна» леводопи через її низький терапевтичний індекс: дефіцит активної сполуки провокує стан «wearing-off», тоді як надлишок — розвиток дискінезій та дистоній. Дистонія зазвичай виникає на піку дії препарату, але можливі й дифазні дискінезії на початку або наприкінці дозового циклу. Це зумовлює необхідність стабілізації фармакокінетичного профілю леводопи (Solla et al., 2010).

Механізми розвитку пов'язані з прогресуючою втратою дофамінергічних нейронів: на ранніх стадіях вони виконують «буферну» функцію, згладжуючи коливання рівня леводопи, однак із часом ця здатність зменшується, що призводить до нестабільної відповіді на терапію та посилення флуктуацій і дискінезій (Männistö et al., 2024).

Терапевтичні стратегії корекції феномену «wearing-off»

Лікування цього стану спрямоване на оптимізацію доставки леводопи та стабілізацію її плазмових концентрацій. Тому першочерговою метою терапії є підтримання стабільного рівня леводопи протягом дня, скорочення off-періодів та подовження тривалості on-стану. Цього можна досягти шляхом підвищення біодоступності леводопи, сповільнення зниження її концентрації у плазмі, зменшення коливань між піковими та мінімальними концентраціями препарату (Skelly et al., 2017).

Для реалізації цих напрямів було запропоновано декілька терапевтичних підходів:

1. Збільшення дози леводопи, що може призводити до значних коливань концентрації препарату.
2. Підвищення частоти приймання препарату — зменшує коливання концентрацій лікарського засобу, але ускладнює терапію.
3. Застосування пролонгованих форм леводопи — ефективність обмежена тим, що препарат всмоктується

переважно у верхньому відділі тонкого кишківника шляхом активного транспорту, що обмежує час його перебування в зоні абсорбції.

Одним із найефективніших підходів до оптимізації терапії є інгібування ферментативного метаболізму леводопи шляхом одночасного застосування інгібіторів ферментів, зокрема ентакапону (інгібітор КОМТ) та карбідопи (ІДДК). Поєднання трьох складників у препараті Сталево забезпечує стабільну дофамінергічну стимуляцію та поліпшує якість життя пацієнтів (Xie et al., 2021). Такий підхід зумовлює кращий контроль фармакокінетичного профілю леводопи у плазмі та ЦНС, що сприяє більш стабільній і передбачуваній терапевтичній відповіді (Prasetyo, Herawati, 2026).

Застосування комбінації карбідопи, леводопи й ентакапону

У 2003 р. Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) було схвалено фіксовану комбінацію Сталево на основі карбідопи, леводопи та ентакапону для лікування пацієнтів із ХП, в яких спостерігається феномен «wearing-off». Препарат було розроблено для мінімізації моторних флуктуацій, особливо у пацієнтів, які потребують частого приймання леводопи або мають ознаки зниження її ефективності (Jenner, 2013).

Комбінація карбідопи, леводопи та ентакапону підвищує ефективність терапії шляхом оптимізації надходження та використання леводопи в головному мозку. Леводопа є попередником дофаміну, необхідного для регуляції моторної функції у пацієнтів із ХП. Карбідоба зменшує побічні ефекти леводопи, запобігаючи її периферичному метаболізму поза межами ЦНС. Ентакапон подовжує тривалість дії леводопи, пригнічуючи її метаболізм та забезпечуючи стабільніший і триваліший терапевтичний ефект (Jenner, 2023).

Клінічна ефективність та якість життя

Дослідження підтверджують еквівалентність застосування Сталево та роздільного приймання леводопи/карбідопи й ентакапону. Рандомізоване перехресне випробування підтвердило ідентичну фармакокінетику препарату, при цьому пацієнти відзначали поліпшення якості життя, надаючи перевагу комбінованому препарату завдяки зручності приймання (Männistö et al., 2024).

Результати клінічних випробувань. Результати 39-тижневого дослідження FIRST-STEP показали перевагу Сталево над стандартною комбінацією леводопи і карбідопи на ранніх стадіях ХП за показниками уніфікованої шкали оцінювання ХП (UPDRS) та шкали оцінювання загального клінічного враження» (CGI) (Hauser, 2022).

Згідно із даними попередніх досліджень, терапія леводопою, карбідопою та ентакапоном може знизити ризик розвитку дискінезій, якщо її розпочати на ранній стадії. Проте дослідження STRIDE-PD не надало переконливих доказів того, що препарат Сталево ефективніше знижує частоту виникнення дискінезій, ніж стандартна комбінація леводопи й карбідопи (Jenner, 2023).

Високий рівень гомоцистеїну пов'язаний із підвищеною частотою серцево-судинних захворювань та порушень когнітивних функцій у пацієнтів із ХП. У декількох дослідженнях було показано, що застосування леводопи, карбідопи та ентакапону може сприяти зниженню рівня гомоцистеїну, а отже, зниженню зазначених ризиків (Reichmann, 2023).

Додаткові переваги та особливості. Зменшення кількості таблеток сприяє підвищенню прихильності до лікування та забезпечує зручність застосування препарату Сталево у пацієнтів, які потребують складних режимів дозування. Призначення препарату потребує моніторингу можливих побічних ефектів, зокрема розвитку діареї або появи помаранчевого забарвлення сечі (характерного для ентакапону).

Регіональні перспективи та рекомендації. Фіксована комбінація на основі леводопи, карбідопи й ентакапону (Сталево) рекомендована для осіб із прогресуванням ХП та руховими флуктуаціями для подовження часу «увімкнення» (on-time) (Tunjungsari et al., 2024). На ранніх стадіях, коли флуктуацій немає, використання менш доцільне через ризик розвитку побічних ефектів без явної клінічної переваги.

У багатонаціональному дослідженні фази ІІІ 87 % пацієнтів групи приймання препарату Сталево повідомили про суттєве зменшення рухових проявів захворювання через шість тижнів порівняно із 81 % осіб, які отримували роздільну терапію (леводопа/ІДДК + ентакапон) (Brooks et al., 2005).

Фіксована комбінація на основі леводопи, карбідопи й ентакапону залишається стандартом ад'ювантної терапії у США та Європі. Використання препарату схвалене настановами Американської академії неврології (AAN), а результати клінічних досліджень демонструють суттєве поліпшення якості життя пацієнтів (Jenner, 2023; Sierra et al., 2019).

Окрім пероральної терапії у пацієнтів із пізніми стадіями ХП, в Азії (Японії, Південній Кореї, Тайвані) все частіше використовується інфузія леводопи/карбідопи у формі кишкового гелю, що ефективно скорочує час «вимкнення» (off-time), а також добре переноситься пацієнтами (Murata et al., 2016).

Висновки

Огляд М.А. Prasetyo та F. Herawati (2026) підтверджує, що застосування фіксованої комбінації леводопи, карбідопи й ентакапону є ефективною стратегією контролю моторних флуктуацій та феномену «wearing-off», дозволяє подовжити терапевтичне «вікно» дії леводопи, оптимізувати її дозування та підвищити прихильність до лікування завдяки спрощенню режиму приймання препарату.

Попри ризики розвитку дискінезії та діареї, загальний профіль безпеки комбінації є прийнятним. Даний підхід залишається важливою опцією для пацієнтів із нестабільною відповіддю на терапію леводопою, але потребує ретельної індивідуалізації схеми лікування та регулярного моніторингу довгострокової ефективності й безпеки.

Підготувала Наталія Савельєва-Кулик

Для пацієнтів із хворобою Паркінсона (ХП) і феноменом виснаження дози при терапії леводопою

Сталево®

надійне партнерство з довгостроковою ефективністю*

Почніть Сталево® пацієнтам із ХП при перших ознаках феномена виснаження дози*

Єдина терапія леводопою, яка забезпечує гнучкість дозування за рахунок наявності 4 взаємодоповнюючих дозувань:

50 мг

100 мг

150 мг

200 мг



ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ І ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗИУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ. НЕ Є РЕКЛАМОЮ. ДЕТАЛЬНУ ІНФОРМАЦІЮ МОЖНА ОТРИМАТИ У МЕДИЧНОГО ПРЕДСТАВНИКА ТОВ «ОРІОН ФАРМА УКРЕЙН» І В ІНСТРУКЦІЇ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

* Brooks DJ, Leinonen M, Kuoppamäki M, Nissinen H. Five-year efficacy and safety of levodopa/DDCI and entacapone in patients with Parkinson's disease. J Neural Transm. 2008 Jun;115(6):843-9.



ORION
PHARMA

ОРІОН КОРПОРЕЙШН
Оріонтіе, 1
02200 Еспоо, Фінляндія
Тел.: +358 10 426 1
Факс: +358 10 426 38 15
www.orionpharma.com

ТОВ «Оріон Фарма Юкрейн»
03067, Київ, проспект Берестейський 53, офіс 101.
Тел.: + 380 44 230 4721.
Факс: + 380 44 230 4722
email:office@orionpharma.com.ua
www.orionpharma.com.ua



Сталево®
(леводопа, карбідopa та ентакапон) таблетки

Довгострокова ефективність

P.H.: UA/17944/01/01, UA/17944/01/02, UA/17944/01/03, UA/17944/01/04