



С.П. МОСКОВКО¹,
М.О. КИРИЛЬЧУК², Г.С. МОСКОВКО¹

¹Вінницький національний медичний університет
ім. М.І. Пирогова

²Львівська обласна клінічна лікарня

Предиктори вибору сценаріїв призначення агоністів дофамінових рецепторів при хворобі Паркінсона: ропінірол

На підставі даних доказової медицини та клінічної практики розглянуто предиктори вибору терапії на різних стадіях хвороби Паркінсона. Обґрунтовано показання до призначення прямих агоністів дофамінових рецепторів (на прикладі ропініролу) в різних схемах лікування залежно від стадії захворювання, віку, наявності та прогнозу ускладнень, коморбідних станів, профілю побічних реакцій та фінансових міркувань.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, лікування, агоністи дофамінових рецепторів, ропінірол.

Поява нового покоління прямих агоністів дофамінових рецепторів (АДР) неерголінового типу — ропініролу, ритиготину та праміпексолу суттєво змінила тактику ведення пацієнтів з хворобою Паркінсона (ХП), зокрема щодо планування профілактики закономірних ускладнень традиційної леводопної терапії. Останні становлять серйозну проблему і з часом починають домінувати в клінічній картині. Їх корекція недостатньо ефективна, а вплив на якість життя хворих — значний.

До останнього часу точаться суперечки щодо вибору початкової терапії ХП, найбільш адекватних сценаріїв ведення хворих, місця окремих класів препаратів та часу їх призначення у різних ситуаціях. Розглянемо чинники, які впливають на вибір терапії, зокрема клінічні предиктори (стадія захворювання, клінічна форма, коморбідна патологія, немоторні вияви тощо), на прикладі застосування одного з поширених та доступних в Україні АДР — ропініролу з урахуванням власного досвіду та стандартів лікування, прийнятих у світовій практиці [4, 5, 9].

Згідно з сучасними уявленнями, більшість провідних моторних симптомів ХП (акінезія/брадікінезія, тремор і ригідність м'язів) зумовлені дефі-

цитом дофаміну в структурах неостріатуму (смугасте тіло), який виникає внаслідок його недостатнього транспорту з компактною частиною чорної речовини через прогресування дегенерації та втрату специфічних нейронів. Механізми останнього процесу залишаються невідомими, але публікація J.P. Bolam, E.K. Pissadaki [3] може наблизити нас до їх розуміння, а також є підґрунтям для вибору початкової терапії. Аналізуючи морфологічні особливості нейронів цієї частини чорної речовини, автори постулюють їх особливу, на відміну від сусідніх нейронів, уразливість в умовах енергетичної недостатності (яка може бути спричинена будь-якими стресовими подіями в організмі). Зазначені нейрони вже перебувають на межі енергетичного забезпечення, тому що в еволюційному плані різко зростає їх відповідальність, а кількість нейронів збільшилася незначною мірою. Існують дані про те, що в одного нейрона чорної речовини кількість терміналів, розгалужених у смугастому тілі, сягає майже 1 200 000 (!), чого не спостерігається у решті досліджених нейронів. Здійснення функції нейрона потребує напруження енергетичного забезпечення синтезу і транспорту медіатора, тому в умовах стресорних навантажень чи подій нейрони не витримують енергетичного голодування і починають дегенерувати. В цій ситуації додаткове наванта-

© С.П. Московко, М.О. Кирильчук, Г.С. Московко, 2013

ження прекурсором синтезу дофаміну (препарати леводопи) може пришвидшити процес, тоді як компенсація дисбалансу медіаторів за рахунок прямого впливу на рецепторні системи стріатуму препаратами АДР чинить нейропротективну дію.

Таким чином, це є новим теоретичним обґрунтуванням правильності призначення АДР як препаратів вибору на початку терапії. Розглянемо умови, чинники, які впливають на вибір терапії, та предиктори такого вибору, основні сценарії ведення хворих. Термін «сценарії» обрано не випадково, тому що весь процес розглядається у часі: перебіг ХП закономірно поєднує дві фази — неускладнену та ускладнену. Настання останньої є певним чином процесом регульованим, тому що основним чинником появи феноменів «виснаження», добових коливань та дискінезій є фармакокінетичні особливості леводопи.

Згідно із сучасними уявленнями [1], кінетика одноразової дози леводопи (перебування препарату в плазмі крові) не перевищує 90 хв. На початкових неускладнених стадіях захворювання ще є можливість певної кумуляції леводопи в збережених нейронах чорної речовини і тому можливий прийом препарату двічі чи тричі на добу з підтриманням стабільного ефекту без добових коливань та незалежно від часу прийому. Проте згодом, в умовах постійного вживання леводопи, активується допа-декарбоксілазна активність в інших нейронах та клітинах глії, і вони починають активно захоплювати та переробляти субстрат — леводопу. На жаль, ці клітини не здатні транспортувати дофамін за призначенням — у смугасте тіло — і утилізують його на місці без будь-якої користі. Можна припустити, що непотрібний медіатор за механізмами екзоцитозу викидається у міжклітинний простір і негативно модулює діяльність специфічних нейронів, гальмує в них синтез медіатора (?!). Так поступово формується феномен «кінця дози» (виснаження). Тривалість та інтенсивність леводопної терапії впливають на швидкість появи цього ефекту.

Згодом зменшення кількості дієздатних нігральних нейронів спричиняє іншу проблему — зниження загальної ефективності та необхідність у збільшенні одноразової дози, що призводить до пікової пульсативної стимуляції дофамінових рецепторів (гіперстимуляції), появи протилежних клінічних феноменів — гіперкінезів (дискінезії). Таким чином, пульсативна стимуляція, зумовлена особливостями фармакокінетики та фармакодинаміки екзогенної леводопи, лежить в основі розвитку більшості ускладнень при лікуванні ХП. Мета перспективних стратегій, вибору окремих сценаріїв лікування та ведення хворих — запобігання появі ускладнень чи принаймні відтермінування їх.

Чинники, які, ймовірно, впливають на вибір тактики лікування, зокрема призначення АДР:

- стадія захворювання;
- вік пацієнта;

- коморбідні стани (немоторні вияви та соматична патологія);
- профіль передбачуваних побічних реакцій;
- фінансові.

Після встановлення діагнозу ХП необхідно обрати терапевтичну тактику в пацієнтів *de novo*, тобто при призначенні лікування вперше. При цьому враховують ступінь моторного дефіциту та пов'язаних з ним функціональних обмежень, стадію захворювання за шкалою Хена — Яра (хворий може звернутися до фахівця як з початковими мінімальними симптомами, так і з ознаками двостороннього процесу та очевидною постуральною нестійкістю). При виборі сценарію перспективної терапії постає питання — якому типу препаратів віддати перевагу: леводопі чи АДР? Вище обґрунтовано перевагу препаратів АДР. Можливі два варіанти терапії: монотерапія та комбіноване лікування АДР і леводопою.

Згідно із сучасними рекомендаціями, які ґрунтуються на даних доказової медицини [5], ропінірол ефективний щодо контролю моторних виявів ХП як у вигляді монотерапії [6, 10], так і у комбінації з препаратами леводопи, значно посилюючи її дію (найвищий рівень доказів — багатоцентрові, плацебо-контрольовані дослідження) [2, 8]. Зниження оцінок за III частиною шкали UPDRS (моторна функція) становить у середньому від $-5,2$ до $-11,0$ бала (монотерапія) та від $-9,5$ до $-13,1$ бала (комбінована терапія), що означає суттєве поліпшення моторних симптомів та повсякденного функціонування [2, 6, 8, 10]. При цьому частота побічних ефектів і припинення лікування внаслідок цих ефектів були подібними в групах ропініролу та плацебо.

Окрім даних про ефективність лікування, надзвичайно важливі докази позитивного впливу на профілактику чи відтермінування моторних ускладнень. 10-річне спостереження за пацієнтами, які почали терапію з ропініролу або леводопи, чітко продемонструвало превентивні властивості терапії ропініролом щодо розвитку дискінезій (середній термін настання дискінезій у групі ропініролу — 8,6 року проти 7 років у групі леводопи, $p = 0,007$; частота розвитку дискінезій — відповідно 52,4 та 77,8 %) [7]. У цьому спостереженні багато хворих продовжували монотерапію ропініролом протягом 10 років, що додатково підтверджує його ефективність та сталу дію, добру переносність.

Доведено ефективність ропініролу як ад'юнктивної терапії при появі моторних флуктуацій у разі лікування леводопою. У згаданих вище контрольованих дослідженнях [2, 8] продемонстровано, що додавання ропініролу знижує тривалість перебування у стані off («виключення») на 14,44 % порівняно з плацебо (9,18 %; $p = 0,0026$) та достовірно збільшує тривалість стану on («включення») та стану on з дискінезіями, які незначною мірою турбують пацієнта. Таким чином, можна уникнути

збільшення дози леводопи та фактично запобігти зростанню частоти неконтрольованих ускладнень терапії.

Також потрібно врахувати віковий чинник. У пацієнтів віком менше ніж 60 років великий ризик швидкого розвитку моторних флуктуацій та дискінезій порівняно зі старшими хворими. Тому вони мають додатковий фактор на користь вибору стартової терапії АДР. Крім того, ризик розвитку такого передбачуваного побічного ефекту, як ортостатична гіпотензія, у пацієнтів молодшого віку значно менший. Водночас вони краще справляються з передбачуваною денною сонливістю, ніж пацієнти старшого віку. Взагалі, при дотриманні правил підбору дози, титрування частота побічних ефектів терапії ропініролом мінімальна і припустима, з незначним впливом на якість повсякденного життя. З урахуванням триразового стабільного режиму прийому препаратів (звична модель лікування) комплаєнс може бути доволі високим. Останнє важливо не лише для підтримання ефекту, а й для запобігання ризику розвитку ускладнень.

Перевагою ропініролу є також широта терапевтичного діапазону — від 0,75 до 21 мг, тобто існує резерв для подальшої ескалації терапії за потреби. За нашими спостереженнями, зберігається стабільна прийнятна переносність прийому більших доз. Отже, при першому сценарії планування лікування (початкова монотерапія) існує можливість тривалий час приймати один препарат зі зміною дози за потреби. Це добре сприймається хворими.

На жаль, нині чинник вартості лікування часто суттєвий. При цьому важливе значення має демонстрація переваг різних стратегій. Часта помилка припинення — титрування дози. Для оцінки ефекту необхідне досягнення максимально переносної дози. У такій ситуації необхідно брати до уваги фактор ціни. Зазвичай пацієнти позитивно оцінюють дію препарату на вираженість своїх симптомів, зокрема поліпшення якості життя. Ідеальною на початкових етапах є стратегія монотерапії. Важливо не лише роз'яснення подальшої перспективи (з точки зору профілактики майбутніх ускладнень), а й дотримання термінів очікування розвитку повного ефекту. Спостерігається ефект поступової адаптації до лікування — прогресування позитивних змін з часом при незмінній дозі. Висновки про ефективність лікування слід робити на підставі результатів, отриманих у віддалений період, і у разі потреби переглянути стратегію.

Варіант стартової терапії — призначення комбінації АДР та леводопи. Якщо лікар вважає за доцільне першим призначити препарат леводопи, то стартова доза не повинна перевищувати 400—500 мг/добу. Вищі дози зазвичай не дають суттєвої переваги в ефекті, навпаки, значно збільшують ризик швидкого виникнення закономірних ускладнень. Тому доцільно додати до помірних доз леводопи такі ж помірні дози АДР (ропінірол — 6—9 мг/добу). При середніх дозах ропініролу (9—15 мг/добу) можна призначити середні дози леводопи (300—500 мг/добу) для підсилення ефекту, особливо в першу половину дня.

У разі появи добових коливань, феноменів «кінця дози» у пацієнтів, які попередньо отримували препарати леводопи, найкраща стратегія — поступове збільшення доз АДР (ропініролу від 3 до 12—15 мг/добу). Добові коливання швидко зникають при зростанні загального ефекту терапії. В таких випадках слід намагатися поступово знижувати дозу леводопи як головного чинника розвитку закономірних ускладнень. Особливо це важливо за наявності у хворих дискінезій (переважно — максимум дози). Зменшувати потрібно, насамперед, дозу леводопи, віддаючи перевагу збереженню досягнутої дози АДР для підтримання оптимальної пролонгованої стимуляції дофамінових рецепторів.

Таким чином, на початкових неускладнених стадіях ХП терапію слід починати з АДР як монотерапії. Дозу необхідно довести до максимально переносної. При прогресуванні клінічних виявів захворювання оптимально застосовувати комбіновану терапію з додаванням леводопи, при цьому дозу АДР і леводопи підбирають індивідуально.

В ускладненій фазі захворювання при появі добових коливань ефективності леводопної терапії необхідно призначити АДР з поступовим титруванням дози до досягнення очевидного ефекту. В разі появи дискінезій для корекції стану знижують дозу препарату леводопи. Комбінована терапія має суттєву економічну перевагу, з огляду на досягнення можливого якісного ефекту (з урахуванням усіх складових цього ефекту).

Предикторів обрання стратегії багато, але головний із них — перспективне прогнозування перебігу захворювання, і найбільш ефективні для цього препарати АДР. Наявний на вітчизняному ринку ропінірол заслуговує на увагу лікарів та пацієнтів, як препарат, здатний розв'язати низку проблем.

Література

1. Ahlskog J.E. Parkinson's disease treatment guide for physicians.— Oxford University press, 2009.— 382 p.
2. Barone P, Lamb J., Ellis A., Clarke Z. Sumanitrole versus placebo or ropinirole for the adjunctive treatment of patients with advanced Parkinson's disease: 2001 to 2004 // *Mov. Dis.*— 2007.— Vol. 22.— P. 483—489.
3. Bolam J.P., Pissadaki E.K. Living of the edge with too many mouth to feed: why dopamine neurons die // *Mov. Dis.*— 2012.— Vol. 27.— P. 1478—1483.
4. Canadian Guidelines on Parkinson's disease Introduction // *Can. J. Neurol. Sci.*— 2012.— Vol. 39, Suppl. 4.— P. S1—S30.
5. Fox S.H., Katzenschlager R., Lim S.— Y. et al. The Movement disorders society evidence-based medicine review update: Treatment for the motor symptoms of Parkinson's disease // *Movement disorders.*— 2011.— Vol. 26, N s3.— P. S2—S41.
6. Giladi N., Borojerd B., Korczyn A.D. et al. Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, controlled study versus placebo end ropinirole // *Mov. Dis.*— 2007.— Vol. 22.— P. 2398—2404.
7. Hauser R.A., Rascol O., Korczyn A.D. et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa // *Mov. Dis.*— 2007.— Vol. 22.— P. 2409—2417.
8. Mizuno Y., Abe T., Hasegawa K. et al. Ropinirole is effective on motor function when used as an adjunct to levodopa in Parkinson's disease: STRONG study // *Mov. Dis.*— 2007.— Vol. 22.— P. 1860—1865.
9. Seppi K., Weintraub D., Coelho M. et al. The movement disorders society evidence-based medicine review update: Treatment for the non-motor symptoms of Parkinson's disease // *Mov. dis.*— 2011.— Vol. 26, N s3.— P. S42—S80.
10. Singer C., Lamb J., Ellis A., Layton J.A. A comparison sumanitrole versus placebo and ropinirole for the treatment of patients with early Parkinson's disease // *Mov. Dis.*— 2007.— Vol. 22.— P. 476—482.

С.П. МОСКОВКО¹, М.О. КИРИЛЬЧУК², Г.С. МОСКОВКО¹

¹Винницький національний медичний університет ім. Н.І. Пирогова

²Львівська обласна клінічна лікарня

Предикторы выбора сценариев назначения агонистов дофаминовых рецепторов при болезни Паркинсона: ропинирол

На основании данных доказательной медицины и клинической практики рассматриваются предикторы выбора терапии на разных стадиях болезни Паркинсона. Обосновываются показания для назначения прямых агонистов дофаминовых рецепторов (на примере ропинирола) в разных схемах лечения, в зависимости от стадии заболевания, возраста, наличия и прогноза осложнений, коморбидных состояний, профиля побочных реакций и финансовых соображений.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, лечение, агонисты дофаминовых рецепторов, ропинирол.

S.P. MOSKOVKO¹, M.O. KYRYLCHUK², G.S. MOSKOVKO¹

¹National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

²Lviv Regional Clinic Hospital

Predictors of dopamine receptors agonists administration choice in Parkinson's disease therapy: ropinirole

On a basis of evidenced medicine and clinical practice data predictors of therapy choice on different stages of Parkinson's disease are discussed and considered. Indications for use of direct dopamine agonists (on example of ropinirole) across different therapy regimens are outlined, depending on the stage of the disease, age, presence of complications and prognosis of its development, comorbid conditions, the profile of adverse reactions and financial considerations.

Key words: Parkinson's disease, treatment, dopamine receptors agonists, ropinirole. □