

Влияние ротиголина на двигательные функции в ранние утренние часы и сон при болезни Паркинсона: двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование RECOVER*

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) характеризуется наличием двигательных нарушений, включающих ночную дистонию, дистонию “раннего утра” и акинезию, а также недвигательных проявлений, в частности нарушений сна. Последние могут быть вторичными по отношению к имеющемуся у пациента заболеванию, а могут являться следствием двигательных осложнений и иных недвигательных нарушений (таких как ночная боль, бессонница и яркие сновидения) или же наблюдаться вследствие приема лекарственных препаратов. Несмотря на то что необходимость выявления и лечения нарушений сна при БП очевидна, этой проблеме до сих пор было посвящено лишь небольшое число проспективных исследований. Эффективное лечение ночных и утренних проявлений БП возможно только в случае применения либо препаратов пролонгированного действия, либо препаратов короткого действия, но в течение длительного промежутка времени. Ротиголин относится к неэрголиновым агонистам дофаминовых рецепторов, который вводится 1 раз в сутки с помощью трансдермального пластыря. Такой способ введения обеспечивает постоянное высвобождение лекарственного вещества в течение 24 ч и, как правило, хорошо переносится пациентами. Были выявлены значительные преимущества ротиголина при применении как на ранних, так и на развернутых стадиях БП, что проявлялось увеличением повседневной активности, улучшением двигательных функций, клинически значимым

уменьшением продолжительности периодов “выключения” и снижением дозы принимаемых препаратов леводопы. В некоторых контролируемых исследованиях было продемонстрировано, что применение ротиголина при БП может способствовать уменьшению выраженности утренних двигательных нарушений и расстройств сна, что характеризовалось снижением доли пациентов, пробуждавшихся в состоянии “выключения”.

Целью настоящего исследования явилось сравнение влияния ротиголина и плацебо на двигательные функции в ранние утренние часы и нарушения ночного сна у лиц, страдающих БП. Изучали влияние препарата на такие ночные симптомы, как “беспокойные конечности”, тремор, спазмы, а также на прочие недвигательные проявления, такие как боль и изменения настроения. Это первое крупное контролируемое исследование по БП, в котором влияние препарата на сон выступало как один из основных показателей эффективности.

Материал и методы

Дизайн. RECOVER (Randomized Evaluation of the 24-hour Coverage: Efficacy of Rotigotine – Рандомизированный анализ 24-часового действия: эффективность ротиголина) (NCT00474058) – рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование с параллельным дизайном с двумя группами в рамках фазы 3b разработки лекарственного препарата. Оно проводилось на базе 49 центров в 12 странах. Набор субъектов в исследование осуществлялся в период с 02.05.2007 г. по 17.11.2008 г. Максимальная продолжительность исследования для субъекта составляла 22 нед при максимальной длительности лечения в 12 нед.

Субъекты исследования. В исследование были включены мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше с диагностированной БП (I–IV стадия по Хен–Яру; как с флук-

* Trenkwalder C., Kies B., Rudzinska M. et al. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER) // *Mov. Disord.* 2011. V. 26. № 1. P. 90–99.

Реферат подготовлен аспирантом V неврологического отделения Научного центра неврологии РАМН Ю.А. Селивёрстовым.

Оцените, пожалуйста, выраженность у себя перечисленных ниже симптомов за последнюю неделю (7 дней). Поставьте крестик в клетке с подходящим ответом.

	Очень часто (это означает 6–7 дней в неделю)	Часто (это означает 4–5 дней в неделю)	Иногда (это означает 2–3 дня в неделю)	Редко (это означает 1 день в неделю)	Никогда
1) В целом, хорошо ли Вы спали в течение последней недели?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
2) Испытывали ли Вы трудности при засыпании каждой ночью?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
3) Испытывали ли Вы трудности в поддержании сна?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
4) Испытывали ли Вы беспокойство в руках или ногах в течение ночи, что приводило к нарушению сна?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
5) Нарушался ли Ваш сон вследствие потребности подвигать ногами или руками?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
6) Видели ли Вы ночью тревожные сны?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
7) Беспокоили ли Вас галлюцинации (в том числе нарушающие адаптацию к повседневной жизни): например, Вы видели или слышали то, чего нет на самом деле?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
8) Просыпались ли Вы из-за позывов на мочеиспускание?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
9) Испытывали ли Вы чувство неловкости из-за того, что не могли перевернуться в кровати или подвинуться из-за скованности?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
10) Испытывали ли Вы боль в руках или ногах, которая заставляла Вас просыпаться посреди ночи?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
11) Испытывали ли Вы мышечные спазмы в руках или ногах, которые заставляли Вас просыпаться в течение ночи?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
12) Просыпались ли Вы рано утром из-за непроизвольно формирующихся болезненных положений рук и ног?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
13) Наблюдался ли у Вас тремор при пробуждении?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
14) Чувствовали ли Вы усталость и сонливость после пробуждения утром?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
15) Просыпались ли Вы посреди ночи из-за нарушений дыхания или храпа?	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0

Рис. 1. Модифицированная шкала оценки сна при БП (PDSS-2). (Из Trenkwalder C. et al. Parkinson's disease sleep scale – validation of the revised version PDSS-2 // Mov. Disord. 2011. V. 26. № 4. P. 644–652.)

туациями, так и без них), с недостаточным, по мнению клиницистов, контролем за двигательными нарушениями в ранние утренние часы. Диагноз БП ставился при наличии брадикинезии и как минимум одного из следующих симптомов: тремор покоя, мышечная ригидность или поструральные нарушения. В исследование включали лиц, как не принимавших препараты леводопы, так и принимавших последние в форме средств с немедленным высвобождением, при условии неизменности дозы препарата в течение 28 дней, предшествовавших включению в исследование.

Для лечения тошноты и рвоты, развивавшихся на фоне приема исследуемого препарата, были разрешены к применению противорвотные лекарственные средства без центрального дофаминергического действия. Антихолинергические препараты, ингибиторы моноаминоксидазы типа В, антагонисты NMDA-рецепторов, энтакапон, седативные препараты, снотворные, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, транквилизаторы и прочие препараты, оказывающие влияние на центральную нервную систему, также были разрешены к применению при условии, что их доза оставалась неизменной в течение

28 дней, предшествовавших включению в исследование, и в течение исследования не ожидалось ее коррекции. С 28-го дня, предшествовавшего включению в исследование, и в течение всего периода исследования были запрещены к применению препараты леводопы с контролируемым высвобождением, а также иные дофаминергические препараты центрального действия, ингибиторы моноаминоксидазы типа А, толкапон, будипин и нейролептики (за исключением оланзапина, зипрасидона, арипипразола, клозапина и кветиапина).

Протокол исследования. Скрининг проводился вплоть до 4 нед до исходного осмотра в первый день, когда стратифицированные по исследовательскому центру субъекты рандомизировались в группы ротиголина или плацебо в соотношении 2 : 1 с использованием компьютеризированного метода рандомизации. Начиная с первого дня препарат вводился 1 раз в сутки утром посредством трансдермального пластыря 24-часового действия, препарат плацебо выглядел идентично. Дозу препарата титровали до оптимальной, при которой как исследователь, так и субъект отмечали адекватный контроль над двигательными

ми функциями в ранние утренние часы, в течение 1–8 нед, начиная с 2 мг/сут с повышением дозы на 2 мг/сут каждую неделю до максимальной – 16 мг/сут. Доза сохранялась на уровне оптимальной или максимальной в течение 4-недельного периода приема поддерживающей дозы, во время которого уменьшение подобранной дозы, а также изменение дозы принимаемых препаратов леводопы (если таковые присутствовали в схеме) не разрешалось. В течение периода титрования доза ротигопина могла быть снижена в случае развития нежелательных явлений, которые могли быть следствием чрезмерной стимуляции дофаминовых рецепторов. Субъектов, нуждавшихся в снижении дозы, немедленно переводили на поддерживающую дозу.

Параметры оценки эффективности

Основные показатели эффективности. Двигательные функции у субъектов оценивали ранним утром в периоде “выключения” с использованием III части (двигательная оценка) шкалы UPDRS (Unified Parkinson’s Disease Rating Scale – унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона) до аппликации пластыря или приема противопаркинсонических препаратов. Сон и ночные нарушения оценивали при помощи модифицированной версии оригинальной шкалы оценки сна при БП (PDSS-2, рис. 1), состоящей из 15 пунктов, каждый из которых оценивается от 0 до 4 баллов; общий счет по шкале варьирует от 0 до 60 баллов, при этом большее значение соответствует большей степени нарушения.

Дополнительные показатели эффективности. Пятнадцать отдельных пунктов шкалы PDSS-2 оценивались в качестве ретроспективного показателя эффективности. Также ретроспективно вычислялся счет по трем основным категориям шкалы, каждая из которых состоит из 5 пунктов и может быть максимально оценена в 20 баллов: “Нарушенный сон” (характеризуется пунктами 1–3, 8, 14), “Двигательные нарушения в течение ночи” (пункты 4–6, 12, 13) и “Симптомы БП в течение ночи” (пункты 7, 9–11, 15).

К вторичным показателям эффективности относились также счет по шкале ночных акинезий, дистонии и спазмов (NADCS) и количество эпизодов ноктурии. Поисковые показатели эффективности включали в себя счет по шкале немоторных симптомов БП (NMS), счет по шкале депрессии Бека (BDI-II), оценку по 11-балльной шкале боли Лайкерта (11-point Likert pain scale), балл по краткому опроснику по БП (PDQ-8), а также счет по II части (повседневная активность) и IV части (осложнения терапии БП) шкалы UPDRS.

Оценка безопасности и переносимости. Безопасность и переносимость оценивали как в течение исследования, так и на протяжении 30 дней после его окончания. При этом отслеживали частоту и тяжесть нежелательных явлений, включая клинически значимые изменения лабораторных показателей, а также любые изменения показателей жизнедеятельности, данных физикального и неврологического осмотра и ЭКГ. Возникновение импульсивных

расстройств контроля поведения выявляли при помощи модифицированного Миннесотского опросника по импульсивным нарушениям (mMIDI).

Результаты исследования

Распределение пациентов. Из 333 субъектов, прошедших скрининг, 287 были рандомизированы и 246 (86%) завершили исследование. Отказ субъекта от дальнейшего участия был наиболее частой причиной прекращения исследования. Оценка безопасности применения препарата проводилась у всех 287 рандомизированных субъектов. У 267 субъектов был проведен полный анализ, при котором помимо безопасности применения препарата оценивалась также его эффективность.

Исходные характеристики. Демографические данные и клинические характеристики, включая общий счет по III части шкалы UPDRS и по шкале PDSS-2, были сопоставимы в сравниваемых группах. У большинства субъектов (91%) в начале исследования имелась сопутствующая патология, при этом наиболее часто встречались артериальная гипертензия (44%), запоры (15%), депрессия (14%) и гиперхолестеринемия (14%).

Основные показатели эффективности. Средний счет по III части шкалы UPDRS в ранние утренние часы и по шкале PDSS-2 свидетельствовал о значительном улучшении состояния субъектов в группе ротигопина по сравнению с группой плацебо.

К концу периода приема поддерживающей дозы средний счет по III части шкалы UPDRS в ранние утренние часы и общий счет по шкале PDSS-2 свидетельствовали о более значительном уменьшении выраженности симптомов по сравнению с исходными показателями при приеме ротигопина, чем на фоне приема плацебо: среднее наименьших квадратов [95% доверительный интервал (ДИ)] разницы между группами –3,55 [–5,37; –1,73] ($p = 0,0002$) для III части шкалы UPDRS и –4,26 [–6,08; –2,45] ($p < 0,0001$) для шкалы PDSS-2 (рис. 2а, 2б). Это различие между группами было сходно с данными по группам пациентов, получавших лечение леводопой (–3,14 [–5,22; –1,05] для III части шкалы UPDRS и –4,11 [–6,18; –2,05] для шкалы PDSS-2), и пациентов с недавно диагностированной БП, не получавших дофаминергической терапии (–4,84 [–8,32; –1,36] для III части шкалы UPDRS и –4,54 [–7,94; –1,15] для шкалы PDSS-2).

Дополнительные показатели эффективности. По сравнению с исходными показателями к моменту окончания лечения счет по всем трем категориям шкалы PDSS-2 свидетельствовал о более значительном уменьшении выраженности симптомов в группе ротигопина, чем в группе плацебо (рис. 2в). В группе ротигопина улучшение показателей наблюдалось по каждому из 15 пунктов, за исключением дезадаптирующих галлюцинаций, при этом наиболее значительное улучшение отмечалось по пунктам “Нарушение засыпания”, “Потребность совершать движения руками или ногами” и “Чувство неловкости и скованности” (см. рис. 2в). Такое же выраженное улучшение наблюдалось

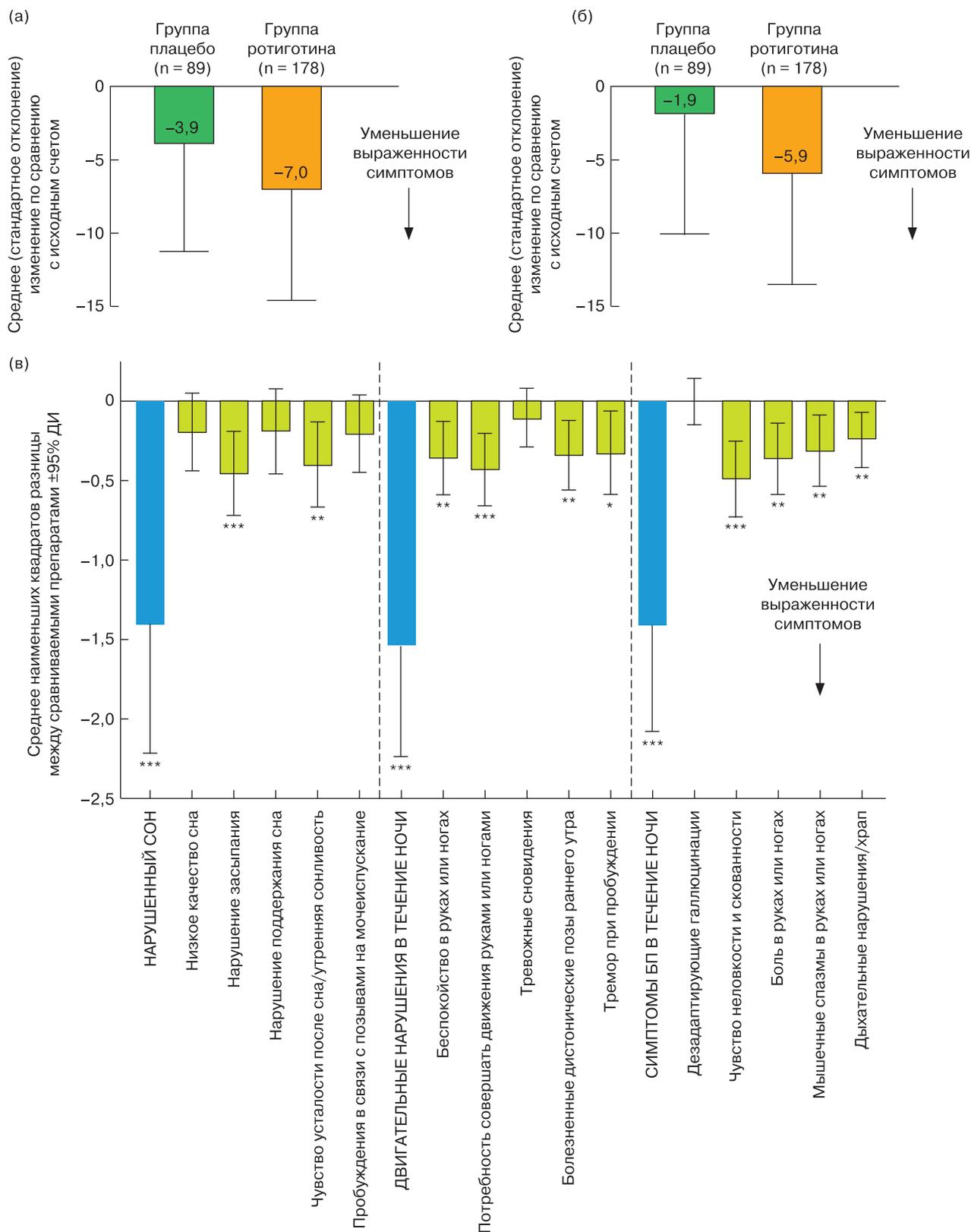


Рис. 2. Среднее разницы счета по III части шкалы UPDRS (а), общего счета по шкале PDSS-2 (б), средних наименьших квадратов разницы лечения ротиготином и плацебо по баллам категорий шкалы PDSS-2 и отдельных ее пунктов (в) к концу периода приема поддерживающей дозы. Строчными буквами указаны пункты шкалы PDSS-2, прописными – счет по категориям шкалы PDSS-2, полученный путем сложения оценок, соответствующих каждой категории пяти пунктов шкалы. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – достоверность различий между показателями групп ротиготина и плацебо (ANCOVA – ранговый ковариационный анализ; поисковый анализ).

при применении ротиготина по сравнению с плацебо при оценке по шкале NADCS (среднее наименьших квадратов разницы между сравниваемыми группами $-0,41$ [$-0,79$; $-0,04$]; $p = 0,030$). Количество эпизодов ноктурии в каждой группе изменилось в среднем на $-0,3$ по сравнению с исходным показателем без значительных различий между группами ($-0,02$ [$-0,29$; $0,25$]; $p = 0,88$).

К моменту окончания лечения средний счет по шкале NMS значительно улучшился по сравнению с показателем группы плацебо (среднее наименьших квадратов разницы между группами $-6,65$ [$-11,99$; $-1,31$]; $p = 0,015$) с наиболее значимым изменением показателей “Сон/усталость” и “Настроение/восприятие” ($-2,03$ [$-3,31$; $-0,75$]; $p = 0,002$, и $-3,40$ [$-5,22$; $-1,58$]; $p = 0,0003$, соответственно). Наблюдалось превосходство ротиготина по значениям показателей “Внимание/память”, “Пищеварительный тракт”, “Мочеиспускание” и “Прочие нарушения”.

Применение ротиготина способствовало также значительно улучшению состояния больных на момент окончания исследования по сравнению с показателями группы плацебо при оценке по шкале BDI-II (среднее наименьших квадратов разницы между группами $-2,01$ [$-3,55$; $-0,47$]; $p = 0,011$), шкале боли Лайкерта ($-0,77$ [$-1,28$; $-0,25$]; $p = 0,004$), опроснику PDQ-8 ($-5,74$ [$-8,74$; $-2,75$]; $p = 0,0002$) и II части шкалы UPDRS ($-1,49$ [$-2,32$; $-0,65$]; $p = 0,0005$).

Оценка безопасности и переносимости. Нежелательные явления, наблюдавшиеся наиболее часто во время лечения, представлены в таблице. У 2 субъектов из группы ротиготина наблюдались приступы сонливости; у 1 субъекта при психиатрическом обследовании выявлялись признаки компульсивного сексуального поведения, которые не были расценены как нежелательные явления, относящиеся к нарушениям импульсного контроля (однако у этого субъекта сообщалось о таком легком нежелательном явлении, как нарушение/снижение аппетита). Еще у 9 субъектов (у 2 из группы плацебо (2%) и у 7 из группы ротиготина (4%)) имели место положительные результаты тестирования как минимум по одному разделу опросника mMIDI.

Большинство зарегистрированных нежелательных явлений были легкой или средней степени тяжести (96% в группе плацебо и 97% в группе ротиготина). В обеих группах лечения 6% субъектов прекратили участие в исследовании в связи с развитием того или иного нежелательного явления. Пять субъектов из группы ротиготина (3%) вышли из исследования из-за развития реакций в месте аппликации, которые не были расценены как серьезные. Четкой взаимосвязи между дозой вводимого ротиготина и выраженностью местной реакции выявлено не было. Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 5 субъектов (5%) из группы плацебо и у 10 (5%) – из группы ротиготина; при этом только у одного субъекта, получавшего ротиготин, имели место зрительные галлюцинации, послужившие причиной выхода из исследования. Два субъекта, оба из группы плацебо, скончались во время проведения исследования (один совершил самоубийство, у второго

Наиболее частые* нежелательные явления, вызванные лечением, о которых сообщалось в течение всего периода терапии (популяция, в которой проводилось исследование безопасности**)

Нежелательное явление	Количество субъектов, абс. (%)	
	группа плацебо (n = 96)	группа ротиготина (n = 191)
Как минимум одно вызванное лечением нежелательное явление***	54 (56)	137 (72)
тошнота	9 (9)	41 (21)
местные реакции на аппликацию и инстилляцию	4 (4)	29 (15)
головокружение	6 (6)	20 (10)
дискинезия	4 (4)	15 (8)
головная боль	5 (5)	13 (7)

* По крайней мере 5% в каждой группе.

** Один из субъектов, рандомизированный в группу плацебо, в ходе снижения дозы получил однократно ротиготин, в связи с чем был занесен в популяцию оценки безопасности группы ротиготина.

*** Субъекты могли сообщать более чем об одном нежелательном явлении.

причиной смерти явилась аспирационная пневмония). Клинически значимые изменения показателей жизнедеятельности и характеристик ЭКГ не обнаружены; отмечено небольшое количество клинически незначимых изменений лабораторных показателей.

Обсуждение результатов исследования

RECOVER явилось первым крупным рандомизированным двойным слепым клиническим исследованием по БП, в котором влияние препарата на двигательные функции в ранние утренние часы и сон выступало как один из основных показателей эффективности. По данным исследования, 24-часовое трансдермальное введение ротиготина характеризовалось наличием значительных преимуществ по сравнению с применением плацебо в лечении двигательных расстройств в ранние утренние часы и нарушений сна. Применение ротиготина сопровождалось также уменьшением выраженности как проявлений БП, наблюдаемых в ночное время (таких как “беспокойные конечности”, скованность, боль и спазмы), так и недвигательных симптомов в дневное время, предположительно связанных с дофаминергической регуляцией (усталость и изменения настроения).

Для лечения двигательных нарушений в ранние утренние часы успешно применялись и другие агонисты дофаминовых рецепторов, а также системы непрерывного введения препаратов леводопы в комбинации с ингибиторами ДОФА-декарбоксилазы. Выявленная в настоящем 4-недельном исследовании разница в лечении препаратами в 3,55 балла по III части шкалы UPDRS согласовалась с разницей в лечении в 3,91 и 3,82 балла по этой же шкале, которая отмечалась через 11 нед применения ротиготина в дозах 6 и 8 мг/сут в более раннем исследовании по подбо-

ру диапазона доз. Так же, как и для ротиготина в настоящем исследовании, было показано улучшение двигательных функций примерно на 7 баллов по III части шкалы UPDRS в периоды от 6 до 24 нед при применении каберголина, системы непрерывного высвобождения леводопы и ропинирола с контролируемым высвобождением.

В настоящем исследовании была применена модифицированная версия шкалы PDSS (PDSS-2), разработанная для более точной оценки влияния проводимого лечения на нарушения в течение ночи и валидированная на основе наблюдений пациентов и ухаживающих за ними лиц. Значительное улучшение сна по результатам оценки по шкале PDSS-2 согласуется с результатами предыдущего проспективного открытого исследования ротиготина, в котором использовалась оригинальная шкала PDSS. Отмечено, что причинами нарушений сна у пациентов с БП может являться большое количество факторов, включая двигательные расстройства в течение ночи, нарушения настроения или боль, а также нежелательные явления, связанные с приемом агонистов дофаминовых рецепторов. Кроме того, боль при БП может быть следствием других проявлений БП, таких как акинезия и мышечная ригидность. Нарушения скелетно-мышечной системы также могут приводить к возникновению ночной боли. Уменьшение выраженности мышечной ригидности в течение ночи может непосредственно снизить интенсивность боли и улучшить качество сна; увеличение продолжительности сна, в свою очередь, будет способствовать ослаблению болевого синдрома в целом. Улучшение качества сна на фоне приема ротиготина в настоящем исследовании может быть следствием снижения выраженности двигательных нарушений в течение ночи (беспокойства в руках или ногах, потребности совершать движения руками и ногами, формирования болезненных дистонических поз в утренние часы и тремора при пробуждении). Подобным образом, улучшение счета по отдельному пункту “Болезненные дистонические позы раннего утра” шкалы PDSS-2 может отражать уменьшение выраженности утренней акинезии и дистонии в целом, которые оцениваются в III части шкалы UPDRS, так как это приводит к уменьшению болевого синдрома и, в свою очередь, к улучшению самочувствия в утренние часы. Уменьшение выраженности депрессии (шкала BDI-II и категория 2 шкалы NMS) и боли (шкала Лайкерта и пункт 10 шкалы PDSS-2) также может вносить свой вклад в улучшение качества сна при применении ротиготина. Для сравнения, количество эпизодов ноктурии за время исследования практически не изменилось и вряд ли могло оказать существенное влияние на улучшение сна.

В открытом исследовании субъективные оценки пациентов свидетельствовали о том, что агонисты дофаминовых рецепторов пролонгированного действия и лекарственные формы с замедленным высвобождением могут улучшать качество сна у пациентов с БП, что, вероятно, обусловлено уменьшением бессонницы, связанной с нарушением поддержания сна. Непрерывное высвобождение

ротиготина в течение ночи может способствовать уменьшению выраженности ночных проявлений БП, а также препятствовать развитию нарушений сна, связанных со снижением действия леводопы. О подобных наблюдениях сообщалось ранее при применении каберголина и введении апоморфина в течение ночи.

Так как эффективное лечение недвигательных проявлений БП остается ключевой нерешенной проблемой терапии этого заболевания, то, учитывая положительное влияние ротиготина на указанные проявления по данным пилотных исследований, дополнительным показателем эффективности в настоящем исследовании явилось влияние ротиготина на недвигательные симптомы БП. Выявленные эффекты ротиготина по результатам оценок в категориях “Сон/усталость” и “Настроение/восприятие” шкалы NMS подтвердили результаты оценок по шкалам PDSS-2 и BDI-II. Положительный эффект от лечения, отмеченный в категории “Настроение/восприятие”, связан со значительным улучшением эмоционального фона, о чем можно судить по результатам оценок по шкале BDI-II.

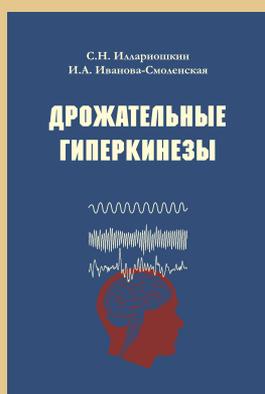
Переносимость ротиготина в целом была хорошей. Выявленные нежелательные явления, связанные со стимуляцией дофаминовых рецепторов, были сравнимы с таковыми у других неэрголиновых агонистов дофаминовых рецепторов. Развитие местных кожных реакций не было четко связано с вводимой дозой и, очевидно, больше обуславливалось использованием трансдермального пластыря, нежели аллергической реакцией на ротиготин. У нескольких субъектов отмечалось появление импульсивного поведения, при этом только у одного из субъектов, получавших ротиготин, это подтвердилось при психиатрическом обследовании. Два субъекта из группы ротиготина сообщали о приступах сонливости.

Сильной стороной исследования была информация о ночных нарушениях при БП (включая такие характерные для БП проявления, как ночная акинезия, “беспокойные конечности” и ночные кошмары), собранная в стандартизированных условиях. В то время как в настоящем и других исследованиях, в которых изучали акинезию раннего утра, использовали информацию, основанную на оценке последней ночи, проведенной в условиях больницы, в данное исследование была включена также шкала PDSS-2, которая обобщает информацию о сне за последнюю неделю, время, проведенное пациентом в домашних условиях. В то же время недостаток объективных лабораторных показателей качества сна и оценки их изменений являлся лимитирующим фактором. Более того, включение пациентов на основании заключения исследователя о недостаточном контроле за двигательными функциями в ранние утренние часы могло привести к отклонениям в исследуемой популяции, так как большинство пациентов (82%) на момент включения в исследование принимали препараты леводопы, в то время как пациенты с недавно диагностированной БП оказались в меньшинстве, что могло привести к определенной гетерогенности результатов лечения.

Нарушения сна, ночное беспокойство в конечностях, мышечные спазмы, боль, скованность, двигательные нарушения в ранние утренние часы, изменения настроения, снижение качества жизни в связи с состоянием здоровья относятся к характерным и важным проблемам, с которыми сталкиваются пациенты с БП. В настоящем исследовании были показаны значительные преимущества применения ротиготина с целью коррекции перечисленных нарушений. Это первое многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, подтверждающее уменьшение выраженности нарушений сна при БП на фоне терапии агонистом дофаминовых рецепторов, в котором субъективная оценка пациентами своего самочувствия использовалась как один из ос-

новных показателей эффективности. Кроме того, были продемонстрированы клинические преимущества непрерывного введения ротиготина, так как эффект от его применения поддерживался на протяжении всей ночи и следующего утра, что приводило к значительному улучшению самочувствия в начале нового дня, одного из самых тяжелых промежутков времени для пациентов с БП. Тем не менее требуются дальнейшие исследования с целью выяснения того, связано ли влияние ротиготина на двигательные проявления БП с уменьшением выраженности двигательных нарушений или это является следствием дополнительного независимого действия ротиготина на фрагментацию сна, сновидения, дыхательную функцию и эмоциональный фон. ●

КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСТВА “АТМОСФЕРА”



Дрожательные гиперкинезы: Руководство для врачей (Серия руководств “Двигательные расстройства”). Авторы С.Н. Иллариошкин, И.А. Иванова-Смоленская

В первом отечественном руководстве, посвященном чрезвычайно актуальной и наиболее распространенной форме двигательных расстройств – тремору, систематизированы вопросы классификации, клинических проявлений, диагностики, методов регистрации тремора, представлены основные заболевания, проявляющиеся дрожательными гиперкинезами, рассмотрен патогенез различных вариантов тремора, проанализированы современные возможности консервативного и хирургического лечения тремора. В Приложениях приведены современные шкалы и опросники для количественной оценки тремора и связанных с ним функциональных нарушений, которые могут быть полезными на практике при обследовании пациентов с дрожательными гиперкинезами. 360 с., ил.

Для неврологов, психиатров, врачей общей практики, нейрофизиологов, нейрофармакологов, клинических ординаторов и студентов медицинских вузов, а также для других специалистов, интересующихся проблемой тремора.

Приобрести все книги издательства можно на сайте atm-press.ru или по тел. (495) 730 63 51