

Обзор симпозиума “Дофаминергическая терапия болезни Паркинсона: как достичь более физиологической стимуляции рецепторов?” на IV Национальном конгрессе по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием)

12 сентября 2017 г. в рамках IV Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений состоялся сателлитный симпозиум “Дофаминергическая терапия болезни Паркинсона: как достичь более физиологической стимуляции рецепторов?”, организованный компанией ЭГИС-РУС.

В докладах, представленных на данном симпозиуме ведущими отечественными специалистами по проблеме двигательных расстройств (С.Н. Иллариошкин, О.С. Левин, Д.В. Артемьев), были всесторонне рассмотрены сложные вопросы диагностики и алгоритмов лечения пациентов с болезнью Паркинсона (БП), а также подробно рассмотрена группа агонистов дофаминергических рецепторов.

В первом докладе к.м.н. **Д.В. Артемьева**, доцента кафедры неврологии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, “Место Синдранола в лечении болезни Паркинсона” был представлен подробный анализ важнейшей группы противопаркинсонических препаратов – агонистов дофаминергических рецепторов с особым акцентом на новой лекарственной форме D₂-агониста ропинирола с контролируемым 24-часовым действием (препарат Синдранол).

Общепризнанно, что в настоящее время основной целью лечения БП является пролонгирование жизни пациента с достойным качеством жизни. Для достижения этой цели требуется рациональное лечение как моторных, так и немоторных проявлений заболевания, а также предотвращение или коррекция осложнений, связанных с длительным приемом препаратов леводопы. Хотя в распоряжении невролога имеется несколько групп противопаркинсонических лекарственных препаратов, наиболее рациональным выбором у большинства пациентов является применение современных агонистов дофаминовых рецепторов. На ранних стадиях заболевания они по эффективности не уступают леводопе (“золотому стандарту” лечения БП), а по мере прогрессирования заболевания в комбинации с леводопой позволяют держать под контролем выраженность основных симптомов БП и при этом использовать меньшие дозы леводопосодержащих препаратов. Благодаря длительному периоду полувыведения и устойчивому всасыванию независимо от приема пищи агонисты дофаминовых рецепторов могут обеспечить стабильную стимуляцию постсинаптических стриарных нейронов, что позволяет достичь высокой эффективности лечения при снижении вероятности развития моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий в несколько раз. Наилучшее соотношение эффективности и безопасности лечения БП агонисты дофаминовых рецепторов могут обеспечить у пациентов уже на начальной стадии заболевания.

Новый агонист дофаминовых рецепторов Синдранол представляет собой пролонгированную форму ропинирола, что позволяет принимать его 1 раз в день. Этот препарат имеет весьма широкий терапевтический диапазон – от 4 до 24 мг в сутки. При этом дозу необходимо подбирать



Выступает к.м.н., доцент кафедры неврологии ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” МЗ РФ Д.В. Артемьев.

путем медленного титрования, начиная с суточной дозы 2 мг и еженедельно повышая ее на 2 мг до достижения необходимого терапевтического эффекта. Удобный однократный прием препарата позволяет добиться хорошей приверженности пациента к проводимой терапии. На развернутых стадиях БП Синдрол может применяться для коррекции феномена истощения дозы препаратов леводопы, не вызывая при этом развития дискинезий. Таким образом, Синдрол может быть успешно использован как препарат первой линии для лечения ранних стадий БП, а также в качестве дополнения к препаратам леводопы по мере прогрессирования заболевания. Докладчиком были приведены конкретные клинические примеры успешного применения Синдролы у пациентов с БП.

Член-корреспондент РАН, профессор **С.Н. Иллариошкин** представил доклад **“Современный взгляд на режим дофаминергической стимуляции при болезни Паркинсона”**. Было отмечено, что по мере прогрессирования БП развивающаяся дезадаптация пациента связана преимущественно с изменением характера ответа на леводопу и появлением двигательных осложнений – моторных флуктуаций и дискинезий, которые постепенно приобретают характер инвалидизирующих и резистентных к стандартным фармакотерапевтическим подходам.

Механизм развития вышеуказанных осложнений связывают со снижением буферной способности черной субстанции к выделению дофамина по мере гибели nigralных нейронов, с уменьшением числа пресинаптических D₂-рецепторов дофамина в черной субстанции, а также с развитием денервационной десенситизации и гиперчувствительности постсинаптических дофаминовых рецепторов стриатной области. В силу короткого (60–90 мин) периода полужизни леводопы в плазме крови ее прием характеризуется пульсирующим режимом стимуляции постсинаптических дофаминовых рецепторов, что ведет к глубинным сдвигам функционального состояния полосатого тела на генном уровне, затрагивающим ГАМКергические проекционные нейроны. Нарушение активации этих нейронов, контролирующая динамические взаимодействия наружного и внутреннего сегментов бледного шара с черной субстанцией, сопровождается дестабилизацией всей системы базальных ганглиев и значительным изменением паттерна разрядов различных популяций нейронов. Пульсирующая концентрация дофамина в мозге на фоне приема леводопы у пациентов в развернутой стадии БП отражает также растущую роль ненейронального метаболизма леводопы, например, при захвате ее глиальными клетками, в которых отсутствуют механизмы контроля синаптического кругооборота дофамина.

Многие факты из области экспериментальной неврологии свидетельствуют, что прерывистый режим назначения агонистов дофаминовых рецепторов короткого действия сопровождается развитием двигательных осложнений



Дискуссия по докладу Д.В. Артемьева. За столом президиума (слева направо) – профессор О.С. Левин и член-корреспондент РАН С.Н. Иллариошкин.

(дискинезий и др.), тогда как при назначении животным длительнодействующих агонистов или при непрерывном инфузионном введении дофаминовых агонистов эти осложнения не развиваются. Указанные факты, в дополнение к рассмотренной выше патофизиологии осложнений леводопатерапии, привели к становлению концепции *постоянной дофаминергической стимуляции*, которой долгое время придавалось универсальное значение в преодолении неблагоприятных эффектов дофаминергической терапии. Были предложены различные подходы, пролонгирующие эффект принимаемых пациентами препаратов, однако они не решили проблему в полной мере. Так, например, ограниченность данной концепции подчеркивается “необъяснимым” появлением дискинезий и периодов “выключения” на фоне постоянной инфузии леводопы в желудочно-кишечный тракт через интестинальную помпу (дуодопы), недостаточной изученностью взаимодействия различных нейротрансмиттерных систем в полосатом теле и другими обстоятельствами. Более того, рядом авторов подчеркивалась необходимость поддержания не **постоянной**, а **равномерной** стимуляции дофаминовых рецепторов. Иными словами, в клинике имеет значение не столько непрерывность дофаминергической стимуляции как таковая (реально мы до сих пор не можем в точности оценить этот фактор), сколько общий контекст действия конкретного препарата и, в числе ведущих факторов, **способ его доставки**. Поэтому на смену постоянной дофаминергической стимуляции приходит концепция *постоянной доставки дофаминергических препаратов*.

В этой связи большой интерес вызывает внедрение в практику пролонгированной формы ропинирола с контролируемым высвобождением (Синдрол). Если традиционный 3-кратный прием ропинирола немедленного высвобождения сопровождается определенными колебаниями концентрации препарата в крови на протяжении суток, то в составе формы с контролируемым высвобождением эта проблема полностью решена. Ропиниrol 24-часового



На трибуне – профессор, заведующий кафедрой неврологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ О.С. Левин.

действия (Синдрол) принимается однократно в сутки, обычно в утренние часы, а его действие не зависит от pH среды желудочно-кишечного тракта и приема пищи. Благоприятная фармакокинетика препарата убедительно продемонстрирована в нескольких исследованиях, где был показан более плавный профиль концентрации–время на протяжении 24 ч у ропинирола 24-часового действия по сравнению со стандартным ропиниолом. Дозонормализованная максимальная концентрация ропинирола (C_{max}) оказалась примерно на 12% ниже для пролонгированной формы по сравнению со стандартной, при этом основные фармакокинетические показатели не различались на фоне приема пищи и в состоянии натошак. Эффективность и безопасность формы ропинирола с контролируемым высвобождением также продемонстрирована в большом числе исследований с высоким уровнем достоверности, что нашло свое отражение в «Рекомендациях по лечению ранней и поздней стадии БП», опубликованных в 2015 г. совместно с Международным обществом двигательных расстройств (Movement Disorders Society, MDS) и Европейской федерацией неврологических обществ (European Federation of Neurological Societies, EFNS).

Исследования, направленные на оценку долговременных эффектов пролонгированной формы ропинирола, в настоящее время ведутся в ряде специализированных центров, и их результаты ожидаются с большим интересом.

Обобщающий доклад в рамках обсуждаемой проблемы представил на симпозиуме профессор **О.С. Левин**. Тема его доклада – **«Долговременная эффективность дофаминергической терапии»**.

Сегодня не вызывает сомнений, что леводопа остается (и, по-видимому, еще долго останется) наиболее эффективным противопаркинсоническим средством. Причины этого – в доказанной способности леводопы длительно поддерживать двигательную активность пациентов с БП (ни для какого другого препарата таких данных нет) и в

увеличении продолжительности жизни пациентов на фоне многолетней леводопатерапии. В целом, выраженный лечебный эффект леводопы отмечается более чем у 95% больных. Поскольку препараты данного ряда являются наиболее действенными как в ранней, так и в поздней стадии БП, рано или поздно их назначают практически всем пациентам с этим распространенным нейродегенеративным заболеванием. Леводопа эффективна в отношении всех основных симптомов БП (гипокинезии, мышечной ригидности, тремора).

Тем не менее леводопа не предотвращает прогрессирующее БП. Более того, при ее длительном применении способность препарата улучшать состояние пациентов снижается как в связи с появлением леводопаиндуцированных флуктуаций и дискинезий, так и вследствие нарастания недофаминергических симптомов болезни. Всё это существенно ограничивает терапевтический ресурс препаратов леводопы. На сегодняшний день предотвращение моторных флуктуаций и дискинезий является одним из ведущих приоритетов при построении длительной стратегии лечения БП.

Как показала многолетняя практика, действие леводопы при БП характеризуется наличием не только краткосрочного, но и так называемого долгосрочного эффекта, развивающегося при регулярном приеме препарата. Долгосрочная реакция на леводопу обеспечивает не менее половины общей реакции пациента на дофаминергические средства. По мере прогрессирования БП долгосрочная реакция имеет тенденцию к угасанию, на фоне которого более четко проявляется «пульс» краткосрочной реакции, не меняющей принципиально свои параметры. Предполагается, что именно с этим обстоятельством в первую очередь связано развитие феномена истощения дозы, а затем и «включения–выключения». Таким образом, задача отсрочить возникновение моторных флуктуаций должна быть сопряжена с задачей максимально длительного сохранения долгосрочного дофаминергического эффекта. Следует отметить, что до сих пор нет данных о способности имеющихся пролонгированных препаратов леводопы достигать более стойкой долгосрочной реакции.

В свете вышесказанного большое значение приобретает вопрос о том, способны ли агонисты дофаминовых рецепторов – альтернативная группа противопаркинсонических средств первого ряда – индуцировать долгосрочный ответ. Практический опыт показывает, что это весьма вероятно. Так, после приема ропинирола (одного из наиболее действенных современных представителей данного класса препаратов) в течение 6 нед последующее прекращение его применения приводит к медленному, достаточно отсроченному нарастанию двигательных нарушений в течение 1 нед. Аналогичные наблюдения имеются и применительно к другим D_2 -агонистам. Такой феномен может



Зрители, заполнившие зал симпозиума, жадно внимали докладчикам.

служить дополнительным патогенетическим обоснованием применения агонистов дофаминовых рецепторов при БП.

Длительные проспективные исследования показывают, что даже спустя 10 лет после начала лечения у лиц, начавших его с ропинирола, частота дискинезий была ниже, чем у пациентов с БП, начавших терапию с препаратов леводопы. Ропиниrol и другие современные агонисты дофаминовых рецепторов превосходят препараты иных групп противопаркинсонических средств с точки зрения эффек-

тивности при моторных флуктуациях, обеспечивая более значительное удлинение периода “выключения”. Это чрезвычайно важно, поскольку в развернутой стадии БП агонисты дофаминовых рецепторов применяются практически всегда в комбинации с леводопой.

Появление формы ропинирола с пролонгированным 24-часовым действием (препарат Синдрол) – это новый шаг в терапии БП. В исследованиях (в том числе рандомизированных плацебоконтролируемых) показано, что данный препарат эффективен в коррекции моторных и немоторных флуктуаций и дискинезий у пациентов с БП, в контроле основных клинических симптомов паркинсонизма.

Возможность приема препарата один раз в день – главное преимущество Синдрол. Появление такой формы делает лечение БП более удобным и доступным для пациентов, повышает их приверженность терапии, расширяет возможности индивидуализации проводимой терапии, а также обеспечивает круглосуточный контроль симптомов заболевания. Ропиниrol с контролируемым высвобождением (Синдрол) уменьшает медикаментозную нагрузку, связанную с лечением агонистами дофаминергических рецепторов, значительно упрощает и ускоряет титрование дозы, повышает качество жизни больных. В долгосрочной перспективе препарат, по-видимому, может способствовать замедлению прогрессирования БП. ●