

ДОЛГОСРОЧНАЯ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Применение дофаминергических средств, прежде всего леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов (АДР), позволяет в течение многих лет эффективно контролировать основные двигательные симптомы болезни Паркинсона, поддерживая мобильность и повседневную активность, а в конечном итоге – увеличивать выживаемость больных. Однако через несколько лет после начала приема леводопы у подавляющего большинства пациентов появляются моторные флуктуации и дискинезии. Действие леводопы обеспечивается наличием не только краткосрочного, но и так называемого долгосрочного эффекта леводопы, развивающегося при ее регулярном приеме. Долгосрочная реакция обеспечивает не менее половины общей реакции на дофаминергические средства, прежде всего леводопу. По мере прогрессирования заболевания долгосрочная реакция имеет тенденцию к угасанию, на фоне которого более четко проявляется «пульс» краткосрочной реакции, не меняющей свои параметры. Полагают, что именно с этим связано развитие феномена «истощения конца дозы», а затем и «включения – выключения». Таким образом, задача отсрочить возникновение моторных флуктуаций должна быть сопряжена с задачей максимально длительного сохранения долгосрочного дофаминергического эффекта.

Агонисты дофаминергических рецепторов (АДР) способны непосредственно стимулировать дофаминовые рецепторы на стриарных нейронах в обход дегенерирующих нигростриарных клеток, имитируя, таким образом, действие эндогенного медиатора. Агонисты D2-рецепторов могут индуцировать долгосрочную реакцию. Показано, что после приема ропинирола в течение 6 недель последующее прекращение его применения приводит к медленному нарастанию двигательных симптомов в течение недели. Эффективность ропинирола с длительным высвобождением на различных стадиях БП подтверждена в ряде плацебо-контролируемых исследований. Роль формы с замедленным высвобождением ропинирола в поддержании долгосрочной реакции требует специального изучения.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, агонисты дофаминовых рецепторов, ропиниол.

O. S. LEVIN, MD, Prof.

Russian Medical Academy of continuing post-graduate studies, Center for Extraparidal Diseases, Moscow

LONG-TERM DOPAMINERGIC THERAPY OF PARKINSON DISEASE

The use of dopaminergic tools, particularly levodopa and dopamine receptors agonists (DRA), for many years allowed to effectively control the major motor symptoms of Parkinson disease, supporting mobility and daily activity, and eventually increasing the survivability of patients. However, a few years after the start of the Levodopa intake the vast majority of patients have motor fluctuations and dyskinesias. The Levodopa action is ensured not only by the short-term but also by the so-called long-term effect of Levodopa, which is developing when the drug is taken regularly. The long-term response provides at least half of the total response to dopaminergic drugs, particularly, Levodopa. As the disease progresses, the long-term response tends to decrease, with a more precise «pulse» of a short-term reaction that does not affect its parameters. It is believed that this is related to the development of the phenomenon of «dose-end exhaustion» and then to «turn on-off». Thus, the task of delaying the occurrence of motor fluctuations must be to keep the long-term dopaminergic effect as long as possible.

Dopaminergic receptors agonists (DRA) are capable of direct stimulating of dopamine receptors on striatal neurons, bypassing degeneration nigrostriatal cells, thus simulating operation of an endogenous mediator.

Agonists of D2-receptors can induce long-term reactions. It is shown that in six weeks after the Ropinirol intake, the subsequent discontinuation of its application results in a slow rise in the motor symptoms during a week. The effectiveness of Ropinirol with the prolonged release at various stages of the PD is confirmed in several placebo-controlled studies. The role of a slow release dosage of Ropinirol in maintaining a long-term response requires special study.

Keywords: Parkinson disease, dopamine receptor agonists, Ropinirol.

Больная Паркинсона (БП) – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, требующее постоянного приема лекарственных средств, корректирующих дефицит дофамина в полосатом теле, – основной нейрохимический дефект, который лежит в основе многих клинических проявлений заболевания. Применение дофаминергических средств, прежде всего леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов (АДР), позволяет в течение многих лет эффективно контролиро-

вать основные двигательные симптомы БП, поддерживая мобильность и повседневную активность, а в конечном итоге – увеличивать выживаемость больных [1, 4].

ЦЕНТРАЛЬНАЯ РОЛЬ ЛЕВОДОПЫ В ЛЕЧЕНИИ БП

Появление препаратов леводопы в 1960–70-х гг. позволило на годы отсрочить момент наступления инвалидизации и летального исхода у больных БП. В настоящее время

леводопа остается наиболее эффективным противопаркинсоническим средством, «золотым стандартом» лечения БП. Только в отношении леводопы четко доказана способность длительно поддерживать двигательную активность, продлевать срок жизни пациента с БП.

У большинства больных с БП даже умеренные дозы леводопы вызывают драматическое уменьшение симптомов заболевания. В целом выраженный лечебный эффект леводопы отмечается у 95% больных. Поскольку препараты леводопы остаются наиболее действенным лечебным средством на всех стадиях БП, рано или поздно их назначают практически всем больным с этим заболеванием. Леводопа эффективна в отношении всех основных симптомов заболевания – гипокинезии, тремора, ригидности, хотя в отношении разных симптомов латентный период эффекта может быть неодинаков.

Однако леводопа не предупреждает прогрессирования заболевания и при длительном применении ее способность улучшать состояние пациентов БП снижается в силу двух обстоятельств. Во-первых, по мере прогрессирования заболевания появляются и нарастают симптомы, которые с самого начала лишь частично реагируют на леводопу и могут быть связаны с дисфункцией дофаминергических систем, в т. ч. аксиальные двигательные нарушения (дизартрия, дисфагия, постуральная неустойчивость), психические и вегетативные нарушения. На поздних стадиях заболевания именно они во многом определяют тяжесть состояния пациентов.

Во-вторых, через несколько лет после начала приема леводопы у подавляющего большинства пациентов БП меняется реакция на леводопу: появляются колебания двигательной активности (моторные флуктуации) и насильственные движения (дискинезии). Хотя применение леводопы приводит к увеличению выживаемости и продолжительности жизни больных, показано, что благоприятный эффект леводопы на выживаемость проявляется лишь в течение первых 8–9 лет болезни, в наибольшей степени, если лечение начинается до появления выраженной постуральной неустойчивости, то есть в конце 2-й – начале 3-й стадии БП [8]. В последующем все более важную роль в клинической картине начинают играть симптомы, резистентные к леводопе, и, хотя препарат продолжает оказывать лечебное действие, его влияние на выживаемость ослабляется. Соответственно, чрезмерное откладывание назначения леводопы пациентам БП чревато тем, что они не смогут извлечь максимальную пользу из этого препарата.

Вместе с тем неизбежное развитие моторных флуктуаций и дискинезий через несколько лет, а иногда, к сожалению, спустя несколько месяцев или недель после начала лечения существенно ограничивает терапевтический ресурс препаратов леводопы. Поэтому предупреждение моторных флуктуаций и дискинезий служит одним из основных приоритетов при построении стратегии лечения БП. На сегодняшний день, если БП проявилась в 50–60 лет, первые 5 лет пациента удастся вести без леводопы, последующие 5 лет его состояние можно хорошо компенсировать, в основном варьируя дозой и кратко-

стью приема препаратов леводопы, и, наконец, следующие 5 лет компенсация в связи с развитием флуктуаций, дискинезий, а также нарастанием моторных и немоторных недофаминергических симптомов все более затрудняется.

ЭВОЛЮЦИЯ КРАТКОСРОЧНОГО И ДОЛГОСРОЧНОГО ЭФФЕКТА ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Несмотря на короткий период полужизни леводопы в крови (около часа), в первые годы лечения БП при 3-кратном и даже 2-кратном приеме эффект леводопы остается стабильным в течение суток. Это обеспечивается наличием не только краткосрочного, но и так называемого «долгосрочного» эффекта леводопы, развивающегося при регулярном приеме препарата. О существовании долгосрочного эффекта можно судить по постепенному нарастанию эффекта при повторном введении стабильной дозы леводопы в течение нескольких дней или недель (в среднем около 2 недель) после изменения дозы, а, с другой стороны, также по замедленному нарастанию паркинсонических симптомов после отмены препаратов леводопы, которое может растягиваться примерно на этот же срок – 2–3 недели (несмотря на то, что концентрация леводопы в крови практически близка к нулю уже на следующее утро после ее отмены). Возобновление приема леводопы после относительно длительной паузы в приеме дофаминергических средств далеко не сразу восстанавливает долговременную реакцию. Наличие долгосрочного эффекта леводопы было подтверждено результатами исследования ELLDOPA, в котором даже спустя 2 недели после отмены малых доз леводопы больные, принимавшие ранее активный препарат, были в лучшем положении, чем в группе плацебо. Долгосрочная реакция обеспечивает не менее половины общей реакции на дофаминергические средства, прежде всего леводопу.

По мере прогрессирования заболевания появляются и нарастают симптомы, которые с самого начала лишь частично реагируют на леводопу и могут быть связаны с дисфункцией недофаминергических систем, в т. ч. аксиальные двигательные нарушения (дизартрия, дисфагия, постуральная неустойчивость), психические и вегетативные нарушения. На поздних стадиях заболевания именно они во многом определяют тяжесть состояния пациентов

После приема однократной дозы леводопы улучшение, наступающее в течение нескольких десятков минут, может длиться 1–4 ч, коррелирует с подъемом концентрации леводопы в плазме и обозначается как «краткосрочная реакция». По мере прогрессирования заболевания долгосрочная реакция имеет тенденцию к угасанию, на фоне которого более четко проявляется

Таблица 1. Сравнительная характеристика долгосрочной и краткосрочной реакции на дофаминергические средства

	Краткосрочная реакция	Долгосрочная реакция
Время до появления реакции	Через 30–40 мин после приема очередной дозы	Необходим регулярный прием в течение недель/месяцев
Длительность	2–4 часа	Дни-недели, снижение по мере прогрессирования
Время усиления симптомов после отмены леводопы	Немедленно	Недели
Вклад в суммарный эффект леводопы	$\frac{1}{2}$ – $\frac{2}{3}$	$\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{2}$
Связь с флуктуациями и дискинезиями	Да	Нет*
Препараты, индуцирующие реакцию	Леводопы, апоморфин (агонист D1- и D2-рецепторов)	Леводопы, агонисты D2-рецепторов, поддерживаются апоморином

*Связь с развитием флуктуаций обратная: уменьшение долгосрочной реакции связано с появлением флуктуаций.

«пульс» краткосрочной реакции, принципиально не меняющей свои параметры. Полагают, что именно с этим связано развитие феномена «истощения конца дозы», а затем и «включения – выключения». Таким образом, задача отсрочить возникновение моторных флуктуаций должна быть сопряжена с задачей максимально длительного сохранения долгосрочного дофаминергического эффекта.

Сравнительная характеристика долгосрочной и краткосрочной реакции представлена в *таблице 1*.

На сегодняшний день известно немного закономерностей формирования и поддержания долговременной реакции. Она быстрее угасает при недостаточной дозе дофаминергических средств, но не зависит от кумулятивной дозы леводопы. Она в меньшей степени зависит от числа приемов леводопы в течение дня, но у тяжелых больных лучше выражена при более частом приеме. За этим стоит предполагаемая закономерность дофаминергической терапии, согласно которой долгосрочная реакция быстрее формируется, если очередная доза принимается на фоне действия предшествующей дозы леводопы. С другой стороны, долгосрочная реакция быстрее угасает у более тяжелых больных, а также в более вовлеченных конечностях. Однако даже у самых тяжелых больных она не утрачивается полностью. По-видимому, долгосрочная реакция сопряжена с процессом моторного научения, а ее угасание связано с феноменом декремента в пробах на гипокинезию и хронической усталостью.

Долгосрочный эффект связывают с восполнением запасов эндогенного дофамина в пресинаптических окончаниях или перестройкой (сенситизацией) постси-

наптических механизмов. Существует гипотеза, связывающая развитие долгосрочной реакции с наполнением леводопой периферического депо, однако ей противоречит возможность индукции длительной реакции агонистами дофаминовых рецепторов.

МОЖНО ЛИ ДЛЯ СОХРАНЕНИЯ ДОЛГОСРОЧНОЙ РЕАКЦИИ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ПРЕПАРАТЫ ЛЕВОДОПЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ?

Помимо обычных (стандартных) препаратов леводопы, которые растворяются в желудочно-кишечном тракте в течение 30 мин, выпускают препараты с замедленным высвобождением (Мадопар ГСС, Синемет CR), из которых леводопы высвобождается в течение 3 ч. В результате удлиняется период, в течение которого в крови поддерживается терапевтическая концентрация леводопы, а в мозге – эффективная концентрация дофамина, что позволяет уменьшить выраженность моторных флуктуаций. В то же время для этих препаратов свойственно более медленное нарастание концентрации леводопы в крови ($T_{\max}$ 1,5–3 ч) и, соответственно, медленное наступление эффекта, а также более низкая пиковая концентрация. Поэтому у части больных с моторными флуктуациями они не могут обеспечить предсказуемого полноценного «включения» и могут удлинять период дискинезий. Кроме того, для препаратов с замедленным высвобождением характерна более низкая биодоступность леводопы, в результате чего ее суточную дозу приходится увеличивать в среднем на 20–30%. В раннем периоде БП при назначении препарата леводопы с замедленным высвобождением максимальная реакция достигается в течение недели, что совпадает с формированием долгосрочного эффекта. Тем не менее нет данных, что при приеме пролонгированных препаратов леводопы достигается более стойкая долгосрочная реакция.

СПОСОБНЫ ЛИ АГОНИСТЫ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ИНДУЦИРОВАТЬ ДОЛГОСРОЧНЫЙ ОТВЕТ?

Агонисты дофаминергических рецепторов (АДР) способны непосредственно стимулировать дофаминовые рецепторы на стриарных нейронах в обход дегенерирующих нигростриарных клеток, имитируя, таким образом, действие эндогенного медиатора.

Все применяемые в настоящее время АДР главным образом стимулируют D2-рецепторы. При этом прамипексол, ропинирол и пирибедил имеют особое сродство к D3-подтипу D2-рецепторов, бромокриптин является антагонистом D1-рецепторов, каберголин, наоборот, имеет высокое сродство к D1-рецепторам. Пирибедил блокирует также пресинаптические альфа2-адренорецепторы, способствуя, таким образом, усилению норадренергической передачи. Остается неясным, в какой мере эти особенности рецепторного профиля препаратов определяют особенности их клинического эффекта. Предполагают, что стимуляция D3-подтипа D2-рецепторов в лимбической

системе сопряжена с антидепрессивным эффектом АДР, который показан в ряде исследований [2, 3].

Первоначально АДР использовались на поздней стадии заболевания: предполагалось, что они могут стать альтернативой леводопе, поскольку их действие не связано с дегенерирующими нигростриарными окончаниями и опосредовано сохранными постсинаптическими структурами на стриарных нейронах. Но оказалось, что на развернутой и поздней стадиях БП компенсация возможна лишь при комбинации АДР с препаратами леводопы (возможно, это связано с необходимостью одновременной активации как D1, так и D2-рецепторов). Со временем обнаружилось, что АДР более эффективны на ранней стадии БП, когда отмечается гиперчувствительность D2-рецепторов, а уровень эндогенного дофамина сохраняется на более высоком уровне. Современные препараты АДР на ранней стадии БП способны оказывать терапевтический эффект, приближающийся к действию леводопы. Главная цель применения АДР на ранней стадии – отсрочить назначение леводопы на месяцы и годы или замедлить эскалацию ее дозы, снизив потребность в ней [4, 5, 7]. Низкий риск развития дискинезий и флуктуаций объясняется длительным действием АДР, благодаря которому они обеспечивают тоническую (квазифизиологическую) стимуляцию дофаминовых рецепторов в полосатом теле, или преимущественной стимуляцией D2-рецепторов. Следует учитывать, что откладывание момента развития моторных флуктуаций при начале лечения с АДР обычно происходит ценой более низкой эффективности и более частых побочных эффектов (прежде всего, тошноты, отека голеней, повышенной сонливости, импульсивно-компульсивных расстройств, зрительных галлюцинаций) [7, 8].

Показано, что благоприятный эффект леводопы на выживаемость проявляется лишь в течение первых 8–9 лет болезни, в наибольшей степени, если лечение начинается до появления выраженной постуральной неустойчивости, то есть в конце 2-й – начале 3-й стадий БП

С увеличением длительности лечения эффективность АДР снижается, что требует дополнительного назначения препаратов леводопы. Через 2 года от момента начала лечения не менее чем двум третям больным приходится дополнительно назначать препараты леводопы, через 5 лет на монотерапии АДР обычно остаются не более 10–15% больных. При добавлении леводопы к АДР риск осложнений (таких как дискинезии и флуктуации) повышается. Тем не менее даже в долгосрочной перспективе (5–10 лет) начало лечения с последующим присоединением по мере необходимости препарата леводопы сопряжено с более низкой частотой дискинезий и флуктуаций, чем начало лечения с леводопой [11–13, 21].

На развернутой и поздней стадиях БП назначение АДР позволяет ослабить моторные флуктуации (феномены «истощения» конца дозы, «включения – выключения»), уменьшить длительность периода «выключения» и выра-

женность связанных с ним дискинезий. В тех случаях, когда добавление АДР позволяет снизить дозу препарата леводопы, это приводит к ослаблению дискинезий «пика дозы», но этот эффект менее стойкий и не подтвержден в контролируемых исследованиях.

Агонисты дофаминергических рецепторов способны непосредственно стимулировать дофаминовые рецепторы на стриарных нейронах в обход дегенерирующих нигростриарных клеток, имитируя, таким образом, действие эндогенного медиатора

Агонисты D2-рецепторов способны индуцировать долгосрочную реакцию. Показано, что после приема ропинирола в течение 6 недель последующее прекращение его применения приводит к медленному нарастанию двигательных симптомов в течение недели. Лечение бромкриптином на ранней стадии БП приводит к формированию долгосрочной реакции, которая имеет те же параметры, что и при приеме леводопы. Апоморфин, являющийся агонистом как D2, так и D1-рецепторов, поддерживает долгосрочную реакцию после отмены леводопы. Длительный прием агонистов D2-рецепторов потенциально способен уменьшить сенситизацию постсинаптических рецепторов, что теоретически должно ослаблять долгосрочную реакцию, однако этого не наблюдается на практике (нельзя исключить, что в ее поддержании существенная роль может принадлежать сенситизирующему действию краткосрочной реакции) [16, 17].

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ РОПИНИРОЛА С ДЛИТЕЛЬНЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ В ЛЕЧЕНИИ БП

Ропинирол – синтетический неэрголиновый АДР, преимущественно действующий на D3-подтип D2-дофаминовых рецепторов в стриатуме и лимбической системе. Контролируемые исследования и многолетний практический опыт показывают, что ропинирол, как и другие АДР, может быть полезен в лечении как ранней, так и развернутой или поздней стадий БП. На ранней стадии БП ропинирол (в качестве монотерапии или в комбинации с ингибитором MAO типа B, амантадином или холинолитиком) позволяет существенно улучшить основные симптомы паркинсонизма и отсрочить назначение препаратов леводопы нередко на несколько лет, а также замедлить эскалацию ее дозы, тем самым снизив риск развития моторных флуктуаций и дискинезий, неизбежно возникающих на фоне длительной терапии леводопы. Длительные проспективные исследования показывают, что даже спустя 10 лет после начала лечения у лиц, начинавших его с ропинирола, частота дискинезий была ниже, чем у пациентов, начинавших терапию с препарата леводопы [2, 5, 7, 9, 13]. На развернутой или поздней стадиях препарат позволяет снизить необходимую дозу леводопы и тем самым уменьшить выраженность осложнений длительной терапии леводопы, а позднее прове-

сти коррекцию моторных флуктуаций и дискинезий. Ропинирол и другие АДР превосходят препараты иных групп противопаркинсонических средств в эффективности при моторных флуктуациях, обеспечивая более значительное удлинение периода «выключения».

Кроме того, клинический эффект АДР отмечен тремя важными особенностями. Во-первых, у части больных с выраженным тремором покоя (в т. ч. сохраняющимся при удержании позы) они способны эффективно уменьшать дрожание, даже если оно было резистентным к средним дозам леводопы. Во-вторых, по данным целой серии исследований, в том числе плацебо-контролируемых, АДР оказывают антидепрессивный эффект у больных БП с умеренной депрессией, причем этот эффект сопоставим с действием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. В-третьих, в эксперименте показан нейропротекторный эффект АДР, который может объясняться активацией пресинаптических ауторецепторов с уменьшением кругооборота дофамина и переходом дофаминергических нейронов в более «щадящий» режим работы, прямым антиоксидантным действием, стимуляцией трофической активности и торможением процессов апоптоза, опосредованного активацией D2-рецепторов, а также ослаблением эксайтотоксического влияния расторможенного субталамического ядра на нейроны черной субстанции [3, 6, 12, 14, 16].

Новая лекарственная форма ропинирола с длительным (контролируемым) высвобождением (Синдранол) предполагает однократный прием в течение дня.

Эффективность ропинирола с длительным высвобождением на различных стадиях БП подтверждена в ряде плацебо-контролируемых исследований, на основании которых был сделан вывод об эквивалентности эффекта равных суточных доз препаратов с немедленным и замедленным высвобождением, при этом профиль и частота побочных эффектов также были сопоставимыми [11]. Исследования также показали, что препарат ропинирола длительного высвобождения может быть как минимум столь же полезен в коррекции моторных или немоторных флуктуаций и дискинезий у больных БП, как и препараты АДР с немедленным высвобождением. На данный момент остается неясным, позволяет ли препарат с длительным высвобождением при раннем применении дополнительно снижать риск развития флуктуаций и дискинезий, возникающих на фоне приема леводопы [9].

Низкий риск развития дискинезий и флуктуаций объясняется длительным действием АДР, благодаря которому они обеспечивают тоническую (квазифизиологическую) стимуляцию дофаминовых рецепторов в полосатом теле, или преимущественной стимуляцией D2-рецепторов

По мере развития заболевания схема его лечения неизбежно усложняется за счет увеличения количества принимаемых препаратов и кратности их приема. Это неизбежно создает проблему недостаточной привержен-

Таблица 2. Схема титрования ропинирола с длительным высвобождением

Неделя	Доза
1-я	2 мг 1 раз в день
2-я	4 мг 1 раз в день
3-я	6 мг 1 раз в день
4-я	8 мг 1 раз в день
5-я	12 мг 1 раз в день
6-я	16 мг 1 раз в день
7-я	20 мг 1 раз в день
8-я	24 мг 1 раз в день

ности пациентов лечению: чем сложнее схема лечения, чем больше препаратов пациент вынужден принимать, чем выше кратность их приема, тем чаще пациент намеренно или ненамеренно отклоняется от назначений врача. В связи с этим разработка новых лекарственных форм противопаркинсонических препаратов, обеспечивающих их длительное высвобождение и допускающих однократный прием в течение дня, не просто делает лечение более удобным, но и, улучшая приверженность пациентов лечению, повышает долгосрочную эффективность терапии. Кроме того, при медленном высвобождении препарата в течение суток достигается более стабильная его концентрация в крови, что может обеспечить его лучшую переносимость и эффективный контроль симптомов заболевания в течение всего дня (как в дневное, так и в ночное время) [8, 10–12]. Вместе с тем более высокая приверженность лечению, достигаемая за счет уменьшения кратности приема препарата, может позволить лучше контролировать симптомы заболевания [14].

Следует подчеркнуть особое удобство приема новой лекарственной формы ропинирола (препарат достаточно принимать один раз в день) для пациентов с ранней стадией БП, продолжающих работать [19].

Если больной в момент начала приема Синдранола не получает АДР, то во избежание побочного действия препарат назначается путем гибкого титрования. Для этого таблетки Синдранола выпускаются в 3 дозировках: 2, 4 и 8 мг. Лечение начинают с дозы 2 мг 1 раз в день, далее при условии хорошей переносимости каждые 7 дней переходят на следующий уровень дозы до достижения оптимального эффекта, максимально до 24 мг/сут (табл. 2). После достижения дозы 8 мг/сут титрование целесообразно проводить медленнее, так как развитие полного лечебного эффекта может требовать нескольких недель. Рекомендуемая доза для поддерживающей терапии на ранней стадии составляет от 4 до 12 мг/сут, на развернутой или поздней стадиях заболевания доза может колебаться от 8 до 16 мг/сут [8, 20, 23].

Рационально принимать препарат примерно в одно и то же время суток, наиболее удобное для пациента.

Практический опыт показывает, что у пациентов с ранней стадией БП предпочтителен прием препарата в утренние часы. Время приема пищи может не учитываться.

Если ропинирол начинает принимать пациент, уже находящийся на лечении леводопой, доза последней может быть снижена, однако это не должно быть самоцелью. Снижение дозы леводопы, несомненно, показано при возникновении дофаминергических осложнений либо в тех случаях, когда она явно чрезмерна. Наш практический опыт показывает, что после назначения ропинирола больным, ранее принимавшим леводопу, ее дозу в течение первых 6 месяцев можно снизить более чем у половины больных, у больных с I–II стадиями – в среднем на 20%, а у больных с III–IV стадиями – на 10%. В то же время если у больных с I–II стадиями доза леводопы после первоначального снижения оставалась стабильной по крайней мере в течение 12 мес, то у больных с III–IV стадиями к концу года наблюдения для поддержания мобильности дозу леводопы пришлось вновь увеличить и она возвращалась к исходному уровню. Аналогичные результаты были ранее получены при наблюдении за больными, принимавшими прамипексол с немедленным высвобождением [5].

Следует подчеркнуть, что, если принимаемый пациентом АДР приносит ему ощутимую пользу, его не следует менять на другой, внешне «более привлекательный»

препарат. Замена имеет смысл, если ранее назначенный АДР в адекватных дозах неэффективен или вызывает неприемлемые побочные эффекты. В этих ситуациях возможны три схемы перехода с одного АДР на другой [4].

Исследования показали, что препарат ропинирола длительного высвобождения может быть как минимум столь же полезен в коррекции моторных или немоторных флуктуаций и дискинезий у больных БП, как и препараты АДР с немедленным высвобождением

Медленная схема предполагает постепенную отмену одного препарата и последующее титрование дозы второго препарата «с низкого старта». Промежуточная схема предполагает разумное наложение во времени постепенной отмены первого и титрования дозы второго препарата. Однако в последние годы чаще используют быструю схему замены препаратов, которая предполагает одномоментное переключение с одного препарата на эквивалентную дозу другого препарата. Привлекательность данной схемы определяется не только ее простотой, но и отсутствием опасности ослабления эффективности терапии и синдрома отмены АДР [26–28].

На практике выбор варианта определяется клинической ситуацией. Если замену АДР производят из-за его

Синдранол®

Ропинирол пролонгированного действия
2 мг, 4 мг, 8 мг №28



РЕКЛАМА SYN_M_1_17

ТОЧНОСТЬ И КОНТРОЛЬ НАДОЛГО

ПОМОЩЬ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА¹



¹ Синдранол® Инструкция по медицинскому применению.

РУ ЛП-003786

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СИНДРАНОЛ®

Торговое название: Синдранол. МНН: ропинирол. ПОКАЗАНИЯ: Болезнь Паркинсона: 1) монотерапия ранних стадий заболевания у пациентов, нуждающихся в дофаминергической терапии, чтобы отсрочить назначение препаратов леводопы; 2) в качестве комбинированной терапии у пациентов, получающих препараты леводопы, в целях повышения эффективности леводопы, включая контроль флуктуаций терапевтического действия леводопы (феномен «включения-выключения») и эффекта «конца дозы» на фоне хронической терапии леводопы, а также в целях снижения суточной дозы леводопы. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: гиперчувствительность; почечная недостаточность тяжелой степени; нарушения функции печени; возраст до 18 лет; период грудного вскармливания; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. С осторожностью назначают ропинирол пациентам с тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы и с тяжелой сердечно-сосудистой недостаточностью. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: галлюцинации, сонливость, головокружение, гипотензия, тошнота, боли в животе, диспепсия, рвота, запор, периферические отеки, реакции гиперчувствительности, психотические реакции, синдром импульсивных влечений, повышение либидо, обморок, нарушения функции печени.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНЫМ ТЕКСТОМ ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

недостаточной эффективности, то следует придерживаться быстрой замены по принципу эквивалентности доз, согласно которому 4 мг ропинирола (как с немедленным, так и с замедленным высвобождением) примерно соответствует по эффективности:

- 1 мг прамипексола,
- 3 мг ротиголина,
- 10 мг бромокриптина,
- 100 мг пирибедила (каждая из этих доз примерно соответствует эффекту 100 мг леводопы) [27, 28].

Вместе с тем следует учитывать, что отдельные пациенты могут быть более или менее чувствительны к тем или другим препаратам. В силу этого при замене препарата между врачом и пациентом должна существовать возможность обратной связи. Только если замена агонистов проводится из-за плохой переносимости ранее принимаемого препарата, то при переключении новый препарат следует обязательно назначить в дозе ниже эквива-

лентной. Роль формы с замедленным высвобождением ропинирола в поддержании долгосрочной реакции требует специального изучения.

Главная цель применения АДР на ранней стадии – отсрочить назначение леводопы на месяцы и годы или замедлить эскалацию ее дозы, снизив потребность в ней

Таким образом, возможность приема препарата один раз в день – главное преимущество формы ропинирола с длительным высвобождением (Синдранол). Появление такой формы делает лечение БП более удобным и доступным для пациентов, повышает их приверженность к терапии, расширяет возможности индивидуализации терапии, обеспечивает круглосуточный контроль симптомов заболевания [14, 18, 20, 24].



ЛИТЕРАТУРА

1. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М.: МЕДпресс, 1999.
2. Левин О.С., Федорова Н.В., Смоленцева И.Г. Агонисты дофаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона. *РМЖ*, 2000, 15-16: 643-46.
3. Левин О.С., Смоленцева И.Г., Цередсонном Б. и др. Влияние дофаминергической терапии на нейропсихологические функции у больных болезнью Паркинсона. *Неврологич. журн.*, 2004, 3: 31-7.
4. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М., 2016.
5. Левин О.С., Смоленцева И.Г., Цэрэнсонном Б. Эффективность прамипексола при болезни Паркинсона (по данным открытого 12-месячного исследования). *Фарматека*, 2007, 1: 28-34.
6. Протокол ведения больных. Болезнь Паркинсона. *Пробл. стандартизац. в здравоохран.*, 2005, 3: 74-166.
7. Яхно Н.Н., Нодель М.Р., Федорова Н.В. и др. Эффективность и переносимость прамипексола при продолжительной терапии у пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврологич. журн.*, 2004, 3: 25-30.
8. Antonini A, Tolosa E, Mizuno Y, et al. A reassessment of risks and benefits of dopamine agonists in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.*, 2009, 8: 929-937.
9. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Rolfe KA et al. Improvements in nocturnal symptoms with ropinirole prolonged release in patients with advanced Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 2011. doi:10.1111/j.1468-1331.
10. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.*, 2001, 23: 1296-1310.
11. Grosset K, Needleman F, Macphee G, Grosset D. Switching from ergot to nonergot dopamine agonists in Parkinson's disease: A clinical series and five-drug dose conversion table. *Mov Disord*, 2004, 19(11): 1370-1374.
12. Grosset KA, Reid JL, Grosset D. G. Medicine-taking behavior: Implications of suboptimal compliance in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 2008, 20: 1397-404.
13. Hauser RA, Rascol O, Korczyn AD, et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov Disord*, 2007, 22: 2409-2417.
14. Leopold NA, Polansky M, Hurka MR. Drug adherence in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2004, 19(5): 513-517.
15. Lyons KE, Pahwa R. An Open-Label Conversion Study of Pramipexole to Ropinirole Prolonged Release in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 2009, 24: 2121-2127.
16. Nutt JG, Carter JH, Woodward WR. Long-duration response to levodopa. *Neurology*, 1995, 45: 1613-1616.
17. Nutt JG, Carter JH, Van Houten L, et al. Short- and long-duration responses to levodopa during the first year of levodopa therapy. *Ann. Neurol.*, 1997, 42: 349-355.
18. Pahwa R, Stacy MA, Factor SA. Ropinirole 24-hour prolonged release: Randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology*, 2007, 68: 1108-1115.
19. Poceta JS, Parsons L, Engelland S. Circadian rhythm of CSF monoamines and hypocretin-1 in restless legs syndrome and Parkinson's disease. *Sleep Medicine*, 2009, 10: 129-133.
20. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *New England Journal of Medicine*, 2000, 342: 1484-1491.
21. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, et al. Development of dyskinesias in a 5-year trial of ropinirole and L-dopa. *Mov Disord*, 2006, 21: 1844-1850.
22. Sethi KD, O'Brien CF, Hamnerstad JP et al: Ropinirole for the treatment of early Parkinson disease: A 12-month experience. *Arch Neurol*, 1998, 55: 1211-1216.
23. Schapira AH, Olanow CW. Drug selection and timing of initiation of treatment in early Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 2008, 64(Suppl 2): S47-S55.
24. Stocchi F, Hersh BP, Scott BL et al. Ropinirole 24-hour prolonged release and ropinirole immediate release in early Parkinson's disease: A randomized, double-blind, non-inferiority crossover study. *Current Medical Research and Opinion*, 2008, 24: 2883-2895.
25. Stocchi F, Giorgi L, Hunter B et al. PREPARED: Comparison of Prolonged and Immediate Release Ropinirole in Advanced Parkinson's Disease. *Movement disorders*, 2011. DOI: 10.1002/mds.23498.
26. Stowe R, Ives N, Clarke CE, et al. Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010, Issue 7. Art. No.: CD007166. DOI: 10.1002/14651858. CD007166. pub2.
27. Thobois S. Proposed dose equivalence for rapid switch between dopamine agonists in Parkinson disease. *Clin. Ther.*, 2006, 28: 1-12.
28. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S et al. Systematic Review of Levodopa Dose Equivalency Reporting in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 2010, 25: 2649-2685.
29. Tompson D, Vearer D. Steady-state pharmacokinetic properties of a 24-hour prolonged-release formulation of ropinirole: Results of two randomized studies in patients with Parkinson's disease. *Clinical Therapeutics*, 2007, 29: 2654-2666.
30. Watts RL, Lyons KE, Pahwa R, et al. Onset of dyskinesia with adjunct ropinirole prolonged-release or additional levodopa in early Parkinson's disease. *Mov Disord.*, 2010, 25: 858-866.
31. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol*, 2010, 67: 589.
32. Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Annals of Neurology*, 2003, 54: 93-101.