

Поверни
ВІЛЬНИЙ РУХ у життя



ЛЕВОКОМ
ЛЕВОДОПА/КАРБІДОПА

- Базова терапія хвороби Паркінсона ¹
- Ефективно контролює моторні прояви та зберігає якість життя ^{1,2}
- Один з найдоступніших за ціною препаратів, що містять леводопу, в Україні ³

[illegible]

ТОВ АСІНО УКРАЇНА | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua



Сучасні досягнення у сфері діагностики й лікування нейродегенеративних захворювань та рухових порушень

У межах міжнародного конгресу, присвяченого хворобі Паркінсона та руховим порушенням, що проходив 22-26 вересня 2019 року в Ніцці (Франція), були обговорені передові досягнення в діагностиці та лікуванні пацієнтів із нейродегенеративними захворюваннями: хворобою Паркінсона (ХП), мультисистемною атрофією, прогресуючим над'ядерним паралічем. До вашої уваги представлено огляд результатів досліджень, презентованих на цьому визначному науковому заході.

Останні результати досліджень

За допомогою багатфакторного аналізу виявлено декілька специфічних для нейродегенеративних захворювань метаболічних моделей, зокрема патерн ХП, асоційований із мульти-системною атрофією (MSARF) та прогресуючим над'ядерним паралічем (PSPRP). Для MSARF характерний функціонально пов'язаний гіпометаболізм у мозочку (двобічно), стріатумі (більше у хвостатому ядрі) та невеликих ділянках медіофронтальної кори, тоді як гіперметаболічні ділянки були неспецифічними. PSPRP характеризувався гіпометаболізмом у лобовій корі (особливо префронтальній), хвостатому ядрі та відносним гіперметаболізмом – у мозочку й потиличній корі (Rus et al., 2019). Результати показали, що посилення експресії α -синукліну в клітинах крові CD45+ та підвищення рівня прозапальних цитокінів у плазмі можуть корелювати з розвитком деменції з тільцями Леві (Usenko et al., 2019).

Встановлено відсутність асоціації між відкладенням амілоїду, дослідженим за допомогою позитронно-емісійної томографії, та порушенням когнітивних функцій. Це свідчить про те, що амілоїдна патологія не є основним чинником когнітивних порушень на ранніх стадіях ХП. Однак залишається ймовірність того, що раннє навантаження мозку амілоїдом все ж може впливати на майбутній перебіг ХП (Stark et al., 2019).

Останнім часом ХП визнається хворобою з помітним впливом на кишечник. Досліджене поширення α -синуклеїну від кишечника до головного мозку при даній патології. Виявлено, що апендектомія пов'язана з незначним підвищенням ризику розвитку ХП (Hussain et al., 2019).

Цікаві дані щодо рутинної та доступної діагностики включали такі факти:

1. Лицьова брадикінезія (гіпомімія) корелює з виразністю ХП (за шкалою Хена – Яра), руховими параметрами за шкалою для оцінки паркінсонізму (UPDRS), зокрема розділом III UPDRS, когнітивними проявами за шкалою для оцінки когнітивних функцій при ХП (PD-CRS) та якістю життя. Дані свідчать, що брадикінезія обличчя може бути загальним показником ступеня тяжкості та когнітивного стану при ХП. Швидкість моргання – корисний додатковий інструмент для вимірювання брадикінезії обличчя, але погано корелює з немоторними ознаками (Maycas-Cepeda et al., 2019).

2. Пацієнти із ХП мають серйозні нюхові порушення порівняно із хворими на мультисистемну атрофію (МСА), прогресуючий над'ядерний параліч та суб'єктами контрольної групи. Моделі діагностування порушення нюху можуть бути корисними для розмежування ХП та атипового паркінсонічного синдрому (Watanabe et al., 2019).

Як відомо, немоторні симптоми є однією із причин інвалідизації хворих на ХП. У даному контексті варто зазначити, що чимала кількість досліджень були спрямовані на аналізування когнітивного профілю, емоційного стану та додаткових проявів у пацієнтів із ХП. Наприклад, наявні результати із приводу того, що апатія може суттєво впливати на якість життя та інші клінічні характеристики хворих на ХП із психозом. Вирізняша апатія пов'язана з високим проявом немоторних симптомів, надмірною денною сонливістю, значним рівнем тривоги та депресії, а також зниженою якістю життя. У 58,5% осіб із ХП спостерігали асоціацію апатії та депресії, у 38,2% – ізольовану апатію. Не були пов'язані з апатією: поточний вік, вік при діагностуванні ХП, оцінка за шкалою Хена – Яра, тривалість захворювання, використання селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну або показник за монреальською шкалою оцінки когнітивних функцій (MoCA) (Wan et al., 2019).

Додатково виявлено кореляцію між апатією та когнітивним і руховим профілями у пацієнтів із ХП. Гальмування візуально-просторової функції та мовний дефіцит пов'язані зі зменшенням щоденної продуктивності, ймовірно, через обмеження у виконанні завдань, яке залежить від функцій лобової частки. Найвищі бали за MDS-UPDRS корелюють із поганими умовами соціального життя, що своєю чергою може асоціюватися з обмеженням мобільності. Таким чином, апатію слід враховувати для доповнення оцінки рухової та когнітивної функцій хворих на ХП (Muñoz et al., 2019).

Визначеними факторами ризику виникнення розладів імпульсного контролю (РІК) при ХП є високі дози агоністів дофаміну, ранній (або в юнацькому віці) дебют захворювання, чоловіча стать, імпульсивність, особиста або сімейна історія адиктивної



поведінки. Ускладнення прийняття рішень пацієнтами із ХП, особливо з супутнім РІК, було пов'язане зі зміною в регульованій системі винагород; 50% хворих відповідали критеріям РІК, тоді як у контрольній групі не було виявлено жодного випадку. В осіб із ХП спостерігалася тенденція до зниження соціального пізнання, виразніша при РІК. Клініцистам слід брати до уваги наявність РІК та порушень соціального пізнання при плануванні лікування (Zuazua-Vidal et al., 2019).

Біль — поширений немоторний симптом (НМС) при ХП, який важко піддається лікуванню. Дані свідчать, що порушення центральної ноцицептивної обробки відіграє певну роль у патогенезі болю при ХП. Крім того, біль нерідко ускладнюється іншими НМС, такими як порушення сну, вегетативна дисфункція та депресія, що можуть бути спричинені загальною патофізіологією. Виявлено, що біль надзвичайно поширений при ХП і незалежно пов'язаний із порушеннями сну, навіть у пацієнтів, що лікувалися дофамінергічними препаратами. Хоча біль може призвести до поганої якості сну, можливо також, що порушення сну знижує поріг болю (Ghosh et al., 2019).

Однією з основних клінічних особливостей МСА є розвиток вегетативної недостатності, включно з порушенням адренергічних, терморегуляторних, шлунково-кишкових та сечостатевиx вегетативних функцій. Показано, що аномальні дихальні патерни часто спостерігаються у пацієнтів із МСА і, схоже, не співвідносяться зі ступенем вегетативної недостатності, продемонстрованої при тестуванні. Аномальні форми дихання включали тахіпноє, атактичне дихання та дихання Чейна – Стокса. Порушення частоти та патерну дихання виникають при МСА, найімовірніше, внаслідок патологічного залучення центрів мозку, що беруть участь у дихальному контролі. Ці аномальні дихальні патерни можуть призвести до посилення симптомів ортостатичної гіпотензії, впливаючи на мозковий кровоток (Driver-Dunckley et al., 2019).

Принаймні один симптом дисфункції автономної нервової системи спостерігали у 71% осіб із ХП тривалістю <2 років (порівняно з 30,4% групи контролю та у 100% хворих на ХП після 3 років). Загальний ступінь виразності вегетативної дисфункції був легким (середнє значення за шкалою оцінки вегетативних симптомів ХП [SCOPA-AUT] $\pm$ стандартне відхилення 4,16 $\pm$ 5,0), але збільшився на 23, 86 та 0,3% протягом 1, 2 та 3-го років відповідно. Найчастішими симптомами були ніктурія (38,3%), закрепи (30,8%) та напруження під час дефекації (29%). Психіатричні симптоми та вік, але не рухові порушення, корелювали з симптомами вегетативної дистонії (Stankovic et al., 2019).

Р. Turcani et al. (2019) виявили значно меншу чутливість до барорефлексу в пацієнтів із ХП порівняно з такими групи контролю. Визначено значну кореляцію між зниженими значеннями чутливості до барорефлексу та підвищенням систолічного артеріального тиску ($p=0,003$) й ортостатичною гіпотензією у хворих на тяжку ХП ($p=0,048$), що можна пояснити більш тяжким перебігом ХП у пацієнтів, яким призначається комбінація леводопи/карбидопи/ентакапону.

Статева дисфункція є поширеним немоторним симптомом при ХП, але при візиті пацієнта до лікаря її часто ігнорують.

Алгоритм блок-схеми, запропонований неврологу, включає три етапи (Bronner et al., 2019):

1. Початковий скринінг та співбесіду з пацієнтом та партнером.
 2. Виявлення превалювання рухових симптомів (наприклад, тремор, гіпокінезія, брадікінезія, дискінезія, слинотеча), немоторних симптомів (депресія, апатія, дефіцит уваги, втрата лібідо, деменція та сечостатеві захворювання, нетримання сечі, еректильна дисфункція, біль тощо), впливу препаратів (затримка оргазму через антидепресанти, порушення імпульсного контролю тощо), а також міжособистісних стосунків (вигорання, відторгнення тощо).
 3. Застосування інтервенції за структурованим алгоритмом.
- Аспіраційна пневмонія є найчастішою причиною смерті при ХП. Зменшена чутливість до кашлю зумовлює аспіраційну пневмонію, що може бути пов'язано зі значним зниженням рівня регіонального церебрального кровотоку в лівій кутовій звинині порівняно з пацієнтами без зменшення чутливості (Tomita et al., 2019).

Новітні терапевтичні стратегії

У межах заходу було наголошено, що ведеться постійна робота новітніх стратегій курації хворих на ХП та вивчається потенційний ефект наявних лікарських засобів. Одним із них є PBT434 – новий інгібітор малої молекули α -синуклеїнової агрегації. У дослідженнях на моделях трансгенних тварин із ХП (A53T) та MCA (PLP- α -Syn) PBT434 сприяв зниженню агрегації α -синуклеїну, збереженню нейронів та поліпшенню рухової функції. У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні було продемонстровано залежну від дози фармакокінетику PBT434 після разового введення у дозуванні від 50 до 600 мг із середнім періодом напіввиведення до 9,3 год. Середня концентрація PBT434 у лікворі сягала 79% від концентрації у плазмі (Stamler et al., 2019).

Метою дослідження A. Prochiantz et al. (2019) була оцінка довготривалого нейропротективного ефекту одноразової білатеральної ін'єкції білка людини ENGRAILED-1 (hEN1) на моделі ХП, спричиненій аналогом меперидину (MPTP) у мавп. Відомо, що hEN1 відіграє ключову роль у розвитку мезенцефальних дофамінергічних нейронів і сприяє їхньому підтриманню/виживанню у дорослих осіб. Було показано, що нігральна ін'єкція hEN1 частково захищає від смерті нігровостриальних дофамінергічних нейронів та рухового дефіциту в нейротоксичних моделях ХП у мишей та мавп.

На 10-му тижні у мавп, які отримували hEN1, спостерігали значне зменшення показників інвалідизації, спричиненої ХП. Із 12-го по 18-й тиждень усі мавпи, які отримували hEN1, незалежно від часу введення (ранній чи пізній), виявляли значно більшу локомоторну активність, ніж у групі контролю. Порівняння результатів ранньої (6-й день) та пізньої (10-й тиждень) ін'єкції hEN1 показало статистичну різницю. Це дозволяє припустити, що лікування на ранніх стадіях (до симптоматичної фази) є ефективнішим, ніж на пізніх (симптоматична фаза). Повторна ін'єкція на 10-му тижні не давала додаткової користі. При розтині на 23-му тижні в усіх тварин, яких лікували hEN1, спостерігалася тенденція до збільшення кількості нейронів, що експресують тирозингідроксилазу. Результат підтверджує різні функції hEN1 як на мітохондріальному (трансляційне регулювання), так і ядерному (транскрипційне, епігенетичне регулювання) рівні.

Трансдермальний пластир із ротигоотином (агоністом дофаміну для лікування ХП) забезпечує повільне та постійне постачання препарату протягом 24 годин. Однак деякі пацієнти із ХП не можуть продовжувати використовувати його через місцеву реакцію (сильний свербіж, почервоніння та набряк при застосуванні на плечі, передпліччі, животі, боці, сідниці та стегні – місцях, затверджених у показаннях для застосування). Результати, отримані S. Itaya et al. (2019), свідчать, що ротигоотиновий пластир може бути застосований в області гомілки; концентрація ротигоотину в крові була дещо знижена у групі локалізації пластиру на гомілці, однак побічні явища виявилися незначними, а прихильність до терапії підвищувалася.

Аналіз взаємозв'язку між використанням β -блокаторів та поширеністю немоторних симптомів у пацієнтів із ХП виявив, що β -блокатори чинять позитивну дію щодо зниження частоти закріпів, а також апатії та уваги (Rangwala et al., 2019).

D. Khatri (2019) провів дослідження з метою з'ясувати можливий нейропротекторний та антидепресантний потенціал силімарину. Препарат нетоксичний навіть у високих дозах і застосовується у всьому світі при багатьох захворюваннях. Є дані про те, що силімарин долає гематоенцефалічний бар'єр і потрапляє у ЦНС. Тривале лікування пероральним силімарином протягом 21 дня (у дозуванні 50, 100 та 200 мг/кг) показало значне поліпшення поведінкової активності мишей за різними тестами. Виявлене також зниження рівня кортизолу в плазмі крові тварин. Отримані дані продемонстрували, що антидепресивна активність силімарину залежала від дози. Результатом дослідження є наукове обґрунтування використання силімарину для лікування депресивно-подібних симптомів, пов'язаних із ХП.

Підтверджено ефективність сублінгвального застосування 1% офтальмологічного розчину атропіну для терапії сіалореї при ХП. Очні краплі атропіну можуть забезпечити значну користь для лікування сіалореї, не викликаючи побічних ефектів, що виявлені при застосуванні пероральних препаратів (Pareesh et al., 2019).

Мутації гена GBA призводять до дефіциту ферментативної активності глюкоцереброзидази (GCase) та розвитку хвороби Гоше, що належить до лізосомальних патологій накопичення.

Водночас мутації GBA підвищують ризик ХП у 7-8 разів (GBA-асоційована ХП). Дослідження показало, що під впливом амброксолу відбувається зростання активності GCase у макрофагах, отриманих від пацієнтів із GBA-асоційованою ХП – 56,80 (29,35-115,14) ммоль/л/год порівняно із клітинами без впливу амброксолу 19,52 (8,30-27,67) (p<0,001). Таким чином, амброксол збільшує активність GCase та знижує концентрацію лізосфінголіпідів у первинних макрофагах в осіб із GBA-асоційованою ХП (Kopytova et al., 2019).

Хронічне пульсове лікування пероральною леводопою призводить до дезадаптивних змін у кірково-базальних гангліях, що лежать в основі рухових ускладнень, як-то моторні коливання та дискінезії, спричинені леводопою. Безперервне ентеральне введення леводопи/карбідопи (LCIG) зменшує рухові ускладнення (p=0,12), значно відновлює пластичність моторної кори (p=0,020) та реакцію на транскраніальну магнітну стимуляцію (Kolmancic et al., 2019).

У пацієнтів із ХП, зумовленою гомо- та гетерозиготними варіаціями кількості копій гена паркіна, часто мають місце тяжкі рухові ускладнення та застигання. Ефекти леводопи та агоністів дофаміну зазвичай обмежені в міру прогресування захворювання. Двобічна субталамічна глибока стимуляція мозку (STN-DBS) є задовільним терапевтичним варіантом, застосування низької частоти та переміжної стимуляції можуть розглядатися після проведення операції (Liu et al., 2019).

Фосфоліпідна наноемульсія, завантажена апігеніном, може мати важливе значення в ефективному лікуванні ХП у найближчому майбутньому (Rahman et al., 2019).

Холекальциферол має як антипаркінсонічний, так і антидискінетичний ефект. Його нейропротекторні ефекти свідчать про те, що, крім уповільнення прогресування ХП, він може також сприяти зменшенню дозування леводопи (Bayo-Olugbami et al., 2019).

Дані, отримані *in vivo*, дають непрямі докази на користь того, що естроген може сприятливо впливати на дофамінергічні нігровостриальні нейрони при ХП (Lee et al., 2019).

Внутрішньовенне (в/в) введення карбоксимальтози заліза асоційоване зі зменшенням Міжнародного показника тяжкості синдрому неспокійних ніг (IRLSS), чого не дозволяють досягти інші в/в або пероральні препарати заліза (Kestenbaum et al., 2019).

Сафінамід – нещодавно введений у практику інгібітор моноаміноксидази В (iMAO-B), який застосовують при ХП, особливо виразних рухових коливаннях або хворобливій дистонії. У половини пацієнтів, які отримували лікування сафінамідом, виявлено стабільність або зменшення загальної еквівалентної дози леводопи; загальний приріст дози леводопи через рік був низьким (42,6 мг/добу). Зміна iMAO-B на сафінамід та початкове призначення сафінамід у 100 мг є безпечним (Solano Vila et al., 2019).

Результати дослідження моделі ХП на щурах свідчать, що iMAO-B сафінамід та разаглілн відрізняються за здатністю інгібувати вивільнення глутамату в базальних гангліях. Відсутність цього ефекту в разагліліну свідчить про те, що iMAO-B не притаманна антиглутаматергічна активність, властива сафінаміді. Виявлено, що сафінамід інгібує вивільнення глутамату в надмірно активних при ХП субталамічному ядрі (на 85%), блідій кулі (на 60%) та ретикулярній ділянці чорної речовини (на 85%), але не в дорсолатеральному стріатумі. Це дозволяє стверджувати, що сафінамід – новий препарат для терапії ХП із подвійним механізмом дії, блокадою MAO-B та інгібуванням аномального вивільнення глутамату, що може сприяти поліпшенню моторних характеристик, не викликаючи проблемних дискінезій (Pisan et al., 2019).

Одночасне приймання протипаркінсонічних препаратів є необхідною стратегією для потенціювання дії лікарських засобів, тому було вивчено ефективність комбінації леводопи, сафінамід у та опікапону. Опікапон, новий КОМТ, затверджений для застосування в Італії з осені 2018 р. як препарат додаткової терапії для подовження тривалості ефекту леводопи. Середня еквівалентна доза леводопи у дослідженні становила 412±28 мг на добу. Середня еквівалентну дозу сафінамід у 100±42 мг/добу переважно вводили рано вранці для уникнення добових коливань. Терапію опікапоном додавали через 96±12 днів стабільного лікування леводопою та сафінамідом. Еквівалентну дозу опікапону 50 мг/добу вводили у вечірній час для запобігання ранній ранковій акінезії.

У процесі дослідження спостерігалось зменшення тривалості стану «вимкнення» на 42±12 хв. Утім, було зафіксоване підвищення частоти дискінезій на 1,3±0,5 бала (на 4,1 та 4,2 пункту за шкалою MDS-UPDRS), але коригування дози леводопи зі зниженням на 10,5% сприяло поліпшенню цього показника. Ранкову акінезію виявлено у 10 пацієнтів. Крім того, 18 хворих (32,14%) не показали клінічних змін після додавання опікапону до терапії сафінамідом та леводопою, тоді як 38 (67,86%) мали клінічне поліпшення за шкалою CGI-I. Повідомлялося лише про легкі небажані явища: безсоння – у двох пацієнтів, які потребували припинення лікування опікапоном, денну сонливість – в одного, ксеростомію – ще в одного. Жодних серйозних побічних ефектів, а також відповідних шлунково-кишкових та печінкових побічних реакцій не виявлено. Тож опікапон можна безпечно додавати до схеми терапії пацієнтам, які отримували лікування сафінамідом та леводопою (Russo et al., 2019).

Підготували С.П. Московко, Т.М. Слободін, М. Марчук

UA-LEV-C-PUB-122019-014

Поверни
ВІЛЬНИЙ РУХ у життя



ПРАМІПЕКС
ПРАМІПЕКСОЛ

■ Доведена ефективність на ранніх і пізніх стадіях хвороби Паркінсона ¹

■ Достовірно зменшує моторні ускладнення ²

■ Один з найдоступніших за ціною праміпексолів в Україні ³

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ПРАМІПЕКС
Діюча речовина. Праміпексол. Лікарська форма. Таблетки 0,25 мг і 1 мг. Фармакотерапевтична група. Дофамінергічні засоби. Агоністи дофаміну. Фармакологічні властивості. Дофамінові агоністи з високою селективністю та специфічністю щодо дофамінових рецепторів підтипу D2, має первинну спорідненість з D3-рецепторами, відзначається повною внутрішньою активністю. Полегшує паркінсонічні рухові порушення шляхом стимуляції дофамінових рецепторів стріатуму (смутого тіла). Праміпексол притічує синтез, вивільнення та обіг дофаміну. Показання. Лікування симптомів ідіопатичної хвороби Паркінсона у дорослих як монотерапії (без леводопи) або у комбінації з леводопою під час захворювання до пізніх стадій, коли ефект леводопи зникається або стає нестійким і виникає коливання терапевтичного ефекту (феномен «включення-виключення»). Симптоматичне лікування ідіопатичного синдрому сонливості не від помірного до тяжкого ступеня у дорослих у дозах не вище 0,75 мг. Протипоказання. Печерність до праміпексолу або до будь-якого іншого компонента препарату. Побічні реакції. Порушення сну, симптоми розладу контролю над спонуканням та компульсивна поведінка, сплутаність свідомості, галюцинації, безсоння, загальмованість, дискінезія, сонливість, головний біль, порушення зору, включаючи диплопію, нечіткість зору і погіршення гостроти зору, артеріальна гіпотензія, нудота, запор, блювання, втомированість, периферичні набряки, зменшення маси тіла, включаючи зникнення апетиту тощо. Категорії відпуску. За рецептом. Р.Л. МОЗ України: № UA/13248/01/01, №UA/13248/01/02; Наказ МОЗ України від 12.09.2018 № 1064. Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асін (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
1. Stone R.L. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(2). 2. Summary of the recommendations of the EFNS-MDS-ES review on therapeutic management of PD // Eur J of Neurol. – 2013. – Vol. 20 (1): 5–15. 3. Тиченевський «Аптека», <http://www.apteka.ua>.

ТОВ АСІНО УКРАЇНА | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

acino
Швейцарські стандарти якості