

Концепція неперервної дофамінової стимуляції в сучасній терапії хвороби Паркінсона

В рамках IV Міжнародного інноваційного симпозиуму YaltaNeuroSummit (13-16 вересня, г. Ялта) професор кафедри неврології № 1 Національної медичної академії післядипломного освіти ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук Татяна Николаевна Слободін розповіла про те, як застосування пролонгованих форм протипаркінсонічних препаратів може вирішити одразу три проблеми – знизити ризик розвитку моторних флуктуацій і лікарських дискінезій, зменшити проявлення специфічних побічних ефектів і підвищити приверженість пацієнтів до терапії.

Основна проблема замещающей терапії хвороби Паркінсона (БП) – це поява у більшості пацієнтів моторних флуктуацій і лікарських дискінезій, які значно знижують якість життя і комплаєнс. Прогресуюча гібель дофамінергічних нейронів від стадії до стадії захворювання і нерівномірність в теченні сутки, пульсуюча стимуляція постсинаптичних рецепторів нигростриарних структур в відповідь на прийом однієї дози леводопи вважаються основними причинами розвитку флуктуацій і дискінезій. Вероятно, клініцисти не раз задавалися питанням, чому крім цих ускладнень більш схильні молоді пацієнти з збереженими когнітивними функціями, а у похилих пацієнтів з деменцією дискінезії виникають рідко або взагалі не виникають. Цю вибірковість пояснює теорія патологічної нейропластичності, згідно якої нерівномірність стимуляції дофамінових рецепторів D₁ викликає ефект компенсації моторного дефіциту в період «виключення» на рівні премоторної зони кори. В період «включення», на піку дії леводопи, ця компенсація обертається в надмірні рухові дії – дискінезії. Достатньо висока нейропластичність премоторної зони кори грає в даному випадку негативну роль. Відомо, що для того щоб згладити цей ефект, препарати леводопи слід приймати через рівні проміжки часу. Викликають дискінезії можуть і інші протипаркінсонічні засоби, особливо при нерівномірному режимі їх прийому в теченні сутки, – спрацьовує той же ефект пульсуючої стимуляції дофамінових рецепторів. Очевидно, необхідно приблизити профіль дії препаратів до фізіологічного ритму регуляції активності дофамінергічних нейронів, забезпечити рівномірну, безпикову стимуляцію дофамінових рецепторів нигростриарних нейронів в теченні сутки.

Так народилася відносно нова концепція неперервної дофамінової стимуляції, котру можна застосувати не тільки до леводопи, але і до інших класів препаратів для лікування БП. Неперервна дофамінова стимуляція досягається за допомогою оптимізації режиму прийому препаратів і застосування нових лікарських форм з подовженим вивільненням, які підтримують стабільну концентрацію діючої речовини в плазмі крові. Такий підхід дозволяє більш ефективно контролювати симптоми захворювання в нічний час і ранні ранкові години, коли немає можливості прийняти необхідну дозу препарату, відтермінувати або передувати розвитку моторних флуктуацій і лікарських дискінезій, згладити побічні ефекти.

Концепція неперервної дофамінової стимуляції затрагує ще один важливий клінічний аспект – проблему недостатньої приверженості пацієнтів до терапії.

Довгий час вона недооцінювалася. Стереотипний образ похилих пацієнтів з БП як пунктуальних і схильних до скрупулезного виконання призначень лікаря насправді не асоціюється з хорошим комплаєнсом. По даним різних авторів, близько 50% хворих БП в теченні тижня пропускають хоча б один прийом протипаркінсонічних препаратів (Grosset K.A. et al., 2005), а більш 20% пацієнтів пропускають три і більше доз препаратів (Leopold N.A., 2004).

В одномісячному дослідженні (Leopold N.A. et al., 2004) з 39 хворих в віці 68±3 років тільки четверо приймали протипаркінсонічні препарати точно по призначенню лікаря. 30% хворих свідомо пропускали як мінімум одну дозу в день, 76,4% приймали дозу в інше час. Жінки виявилися більш акуратними в прийомі препаратів, ніж чоловіки, охотніше визнали порушення режиму терапії. Пропуски прийому препаратів пов'язані з більш молодим віком, більш вираженою ступенем депресії і низкими показателями якості життя.

Зарубіжні автори виділяють наступні основні причини несоблюдения режиму прийому препаратів, особливо актуальні для хворих похилого віку:

- наявність інших захворювань і необхідність прийому великої кількості лікарських засобів;
- призначення декількох протипаркінсонічних препаратів з різними режимами прийому;
- незручне час прийому, необхідність приймати препарати 2 рази в день;
- пізні стадії БП, розвиток побічних ефектів протипаркінсонічних препаратів;
- відсутність довірливих, партнерських відносин з лікарем;
- наявність у пацієнта депресії і когнітивних порушень;
- демографічні і економічні причини.

Слід зауважити, що пацієнти працездатного віку, ведуть активний образ життя, більш схильні до самостійної корекції режиму прийому препаратів. Часто вони свідомо пропускають вечірній прийом препаратів, вважаючи свій рівень моторної активності прийнятним для домашньої обстановки, і, навпаки, старуються максимально компенсувати моторний дефіцит в робочий час. Одна з частих причин порушення комплаєнсу – побічні ефекти і ускладнення терапії. Пацієнт відмовляється приймати препарати в страхі перед дискінезіями, не після тривалого періоду «виключення» виникає необхідність прийняти підвищену дозу леводопи, що посилює нерівномірність дофамінової стимуляції і замикає порочний круг лікарсько-індуцированих ускладнень.

Неосвідомлені порушення режиму в однаковій мірі характерні і для молодих активних пацієнтів, і для похилих. У одних своєчасному прийому препаратів перешкоджає робота або інша діяльність. Люди похилого і старшого віку можуть испытывать труднощі із-за порушень глотання або просто забувають прийняти препарат по причині когнітивних порушень. Деякі пацієнти з трудом дотримуються рекомендацій лікаря щодо співвідношення прийому препаратів і їжі. Так, леводопу слід приймати за годину до їди, а деякі протипаркінсонічні препарати – після їди, не виконувати ці рекомендації вдається далеко не завжди із-за несумісності з графіком роботи, відсутності в цей момент апетиту, недоступності препарату або по інших причинах. Нарешті, не варто забувати про економічний аспект лікування. Деякі хворі відмовляються від прийому однієї дози з метою економії.

Хворі з депресією – це особлива категорія, вони в три рази частіше порушують режим терапії (DiMatteo M.R., 2000), часто не вірять в ефективність призначених препаратів і испытывают страх перед побічними ефектами.

Внаслідок несоблюдения режиму терапії у похилих пацієнтів виникають

моторні флуктуації, обмежується самостійність, зростає ризик падіння, травм і госпіталізацій, к моторним симптомам БП присоединяються поведінкові і психіатричні проблеми, що знову ж є наслідком нерівномірної дофамінової стимуляції.

По даним багатокілового європейського дослідження, в якому вивчалися причини недостатнього дотримання режиму лікування хворих БП (Grosset D. et al., 2009), рівень приверженості був значно вище при використанні препаратів, приймаються один раз в день, порівняно з лікарськими засобами, які приймаються частіше одного разу в день. Таким чином, в забезпеченні комплаєнсу важливу роль грає лікарська форма і режим прийому препаратів.

Вирішити одразу дві проблеми – забезпечити неперервну дофамінову стимуляцію і підвищити комплаєнс – дозволяють препарати пролонгованого дії, з яких найбільш перспективними на сьогодні є агоністи дофамінових рецепторів (АДР). В цьому році на український ринок був виведений препарат Мірапекс ПД (пролонгованого дії) – праміпексол замедленого вивільнення. Це удосконалена лікарська форма добре відомого українським спеціалістам і багатьма унікальним по своїм характеристикам препарату Мірапекс. На ранніх стадіях захворювання праміпексол дозволяє контролювати всі моторні прояви БП (акінезію, тремор, ригідність), відтермінувати призначення леводопи або знизити її дозу, що попереджає розвиток моторних ускладнень леводопотерапії. Існують дані про нейропротекторний ефект праміпексола. В ветві дослідження CALM-PD β-CIT SPECT продемонстровано зменшення смертності нейронів чорної речовини на 40% у хворих, які отримували праміпексол, порівняно з пацієнтами, які приймали леводопу, по результатам поглинання меченого ліганду [¹²³I] β-CIT стріатумом. Таким чином, можна сказати не тільки про симптоматичний ефект праміпексола в відношенні явних клінічних проявів захворювання, але і про його модифікуючий ефект. Ще одна особливість праміпексола – спорідненість до D₃-рецепторів лімбічних структур головного мозку – обумовлює виражений антидепресивний ефект.

Традиційна лікарська форма праміпексола розрахована на пероральний прийом 3 рази в день. Нова пролонгована форма Мірапекс ПД для одноразового прийому призначена для забезпечення додаткових переваг в аспектах приверженості пацієнтів до терапії і доброго контролю дофамінергічної стимуляції. Таблетки Мірапекс ПД приймаються один раз в день в одну і ту ж пору сутки незалежно від прийому їжі. Доступні дози – 0,375; 0,75 або 1,5 мг. Перехід з звичайного на пролонгований Мірапекс ПД здійснюється в ранковий прийом препарату за допомогою заміни звичайної таблетки на Мірапекс ПД в еквівалентній суточній дозі. Наприклад, якщо пацієнт приймає Мірапекс по 0,5 мг 3 рази в день, то на наступне утро йому слід прийняти одну таблетку Мірапекс ПД в дозу 1,5 мг. Якщо Мірапекс ПД призначається вперше, необхідно титрувати суточну дозу починаючи з 0,375 мг.

Слід пам'ятати про те, що у деяких пацієнтів АДР викликають специфічні побічні ефекти. Вони практично не обмежують застосування даного класу



Т.Н. Слободін

препаратів, не вимагають від клініциста уважливості і обережності. При появі побічних ефектів не слід відразу ж відмовитися від препарату, можна знизити дозу до однієї титраційної ступені. Отеки нижніх кінцівок, ортостатична гіпотензія, нудота, пов'язані з надмірною стимуляцією периферических дофамінових рецепторів, можуть контролюватися за допомогою їх периферических блокувальників (наприклад, домперідонум). Внезапні приступи денної сонливості, порушення контролю імпульсивного поведіння, галюцинації і психози, вимагають ретельного відбору пацієнтів для призначення АДР. Розлади поведінки на фоні прийому АДР зустрічаються рідко, але частіше одночасно розвиваються. Специфічним компульсивним розладом у хворих БП є пандинг – повторююче стереотипне поведіння (наприклад, безглузде колекціонування, накопичення, сортування, уборка приміщення, проведення часу за комп'ютером і т.п.). Це відображає преморбідні інтереси хворого, що перетворюється в поглинаючий, руйнуючий його повсякденну життя. Пандинг хворого віддає перевагу навіть в шкоду сну і їді. Клінічний досвід дозволяє скласти типовий портрет пацієнта, схильного до поведінкових розладів. Це частіше чоловіки з раннім розвитком БП, з різними формами залежності в анамнезі (алкоголізм, прийом психостимуляторів), афективними розладами, особливими рисами особистості з схильністю до ризикованого поведінки і імпульсивності. Патогенетичною причиною появи розладів, пов'язаних з порушенням контролю імпульсу, є стимуляція D₃-рецепторів вентрального стріатума, тому чим вище концентрація АДР до D₃-рецепторів, тим вище ризик появи цих розладів.

Вради контролюваних клінічних досліджень на фоні застосування АДР пролонгованого дії, включаючи праміпексол замедленого вивільнення, рідко спостерігалися побічні ефекти, пов'язані з імпульсивністю. Нова форма праміпексола також повинна знизити ризик побічних ефектів, пов'язаних з піками і падіннями концентрації препарату в плазмі крові. В частині, це стосується одного з найбільш небезпечних побічних ефектів – пароксизмів денної сонливості.

Таким чином, застосування АДР пролонгованого дії в повній мірі відповідає прогресивній концепції неперервної дофамінової стимуляції. Їх застосування дозволяє відтермінувати появу і знизити тяжкість лікарських дискінезій, краще контролювати нічні симптоми БП, уникнути периферических і центральних побічних ефектів. Крім того, праміпексол замедленого вивільнення забезпечує зручне застосування, що підвищує приверженість до терапії і зближує її ефективність з очікуваннями лікаря і пацієнта.

Підготував **Дмитрий Молчанов**

