

Первый европейский учебный курс по болезни Паркинсона и двигательным расстройствам в Украине

18-19 мая в г. Одессе впервые состоялся учебный курс «Двигательные расстройства», организованный Международным обществом изучения двигательных расстройств (Movement Disorder Society) совместно с Одесским медицинским университетом. В нем приняли участие более 300 ученых и практикующих неврологов из разных областей Украины, а также зарубежные гости.

В лекциях европейских специалистов были представлены современные подходы к диагностике и лечению различных заболеваний из спектра экстрапирамидных расстройств. Oliver Rascol (Франция) осветил вопросы клинической диагностики синдрома беспокойных ног, терапии мультисистемной атрофии и раннего лечения болезни Паркинсона (БП). Aleksander Munchau (Германия) посвятил свою лекцию проблеме тиков и хореи. Kristian Winge (Дания) продемонстрировал сложности дифференциальной диагностики БП и паркинсонических синдромов. Ray Chaudhuri (Великобритания) рассмотрел новые возможности терапии БП, основанные на применении трансдермальной формы доставки препаратов.



Украинские ученые-клиницисты с большим опытом ведения пациентов с двигательными нарушениями также представили слушателям курса много интересной информации. Заведующий кафедрой нервных болезней Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, профессор С.П. Московко рассказал о диагностике надъядерного паралича. Лекция руководителя отдела клинической физиологии и патологии экстрапирамидной нервной системы и Центра паркинсонизма Института геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины, профессора И.Н. Карабань была посвящена теме нейропротекции при БП. Нейрохирургические аспекты лечения экстрапирамидных расстройств рассмотрел профессор В.И. Цымбалюк из Института нейрохирургии им. А.П. Ромоданова НАМН Украины. Он же провел мастер-класс по применению ботулинического токсина для коррекции последствий двигательных расстройств. Лекция координатора учебного курса, невролога Л.А. Звягиной из Одесского областного медицинского центра была посвящена теме когнитивных расстройств у пациентов с БП.

После выступлений было предусмотрено время для обсуждения, и слушатели могли получить ответы на интересующие их вопросы.

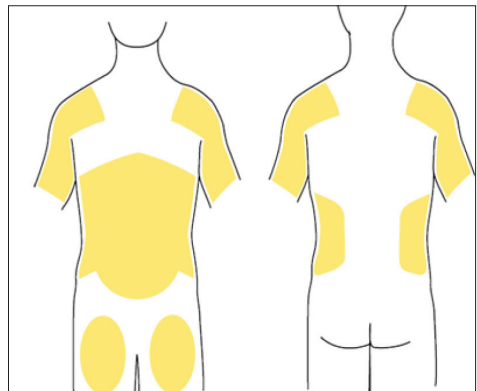


Рис. 1. Анатомические области для аппликации пластыря ротигоина

Агонист дофаминовых рецепторов в форме пластыря: альтернатива таблеткам или новое измерение эффективности и безопасности терапии болезни Паркинсона?

Профессор Ray Chaudhuri в содержательной лекции рассмотрел клинические аспекты применения трансдермальной дозозависимой формы ротигоина. В начале выступления поднимался вопрос: почему трансдермальный путь введения препаратов так интересен при болезни Паркинсона? В специальных исследованиях (Martinez-Martin et al., 2007; Chaudhuri et al., 2006) было установлено, что около 28% пациентов с БП испытывают трудности при глотании. Дисфагия, особенно выраженная на поздних стадиях БП, существенно затрудняет глотание таблеток, которые пожилым лицам с сопутствующими заболеваниями приходится принимать по несколько штук четыре и более раз в сутки. Примерно у 40% больных при проведении видеорентгеноскопии с контрастированием пищевода и желудка выявляется скрытая аспирация при глотании, на которую пациенты не жалуются и которая ничем себя не проявляет при физикальном обследовании (Logemann, 1995).

Следующий аспект проблемы – это замедленная эвакуация содержимого желудка в двенадцатиперстную кишку, что нарушает фармакокинетику противопаркинсонических препаратов при пероральном их приеме.

Хорошо известно, какой сложный путь от приема внутрь до начала действия в стриатуме проходят противопаркинсонические средства, особенно препараты леводопы. Леводопа конкурирует с аминокислотами пищи за всасывание в кишечнике, затем ее биодоступность снижается под действием разрушающих ферментов (AADC, COMT). Гематоэнцефалический барьер также пропускает ограниченное количество леводопы к нервной ткани. Наконец, в стриатуме леводопа должна трансформироваться в дофамин. Колебания концентрации препарата в плазме крови приводят к неравномерной, пульсирующей стимуляции дофаминергических нейронов nigrostriарных структур, что влечет за собой осложнения фармакотерапии и недостаточный контроль симптомов БП. Один из вариантов решения проблемы –

применение интратрудуоденальных инфузий леводопы через специальное устройство. Этот путь доставки, минуя этап глотания и желудка, обеспечивает более предсказуемый суточный профиль действия леводопы, но очень дорог. К тому же существуют определенные риски и неудобства, связанные с наложением постоянной дуоденостомы и ношением инфузомата. Более широко на практике используются агонисты дофаминовых рецепторов в таблетках с продленным высвобождением, а также в форме пластыря.

Лектор подробно рассмотрел особенности трансдермального пути введения препарата для пациентов с БП на примере пластыря с ротигоином. Пластырь состоит из трех слоев: несущая пленка (30 мкм), самоклеящаяся силиконовая матрица, насыщенная препаратом (50 мкм), и слой выделения препарата (70 мкм). Пластыри разных размеров несут разное количество действующего вещества. Например, один пластырь площадью 20 см² содержит 9 мг ротигоина и выделяет за 24 ч 4 мг препарата. Места для аппликации пластыря на теле показаны на рисунке 1.

Ротигоин является агонистом дофаминовых рецепторов с липофильными свойствами молекулы, поэтому легко проникает в периферический кровоток через кожу сквозь межклеточные пространства эпидермиса. Пластырь обеспечивает линейный профиль абсорбции ротигоина в течение 24 ч без пиков концентрации, независимо от места аппликации, приема пищи и без эффекта первого прохождения через печень, как при приеме таблеток. Ротигоин на 92% связывается с белками плазмы крови, метаболизируется с участием ферментов системы CYP450, не образует активных метаболитов. Менее 1% исходного препарата выводится почками. Период полувыведения из организма составляет 5–7 ч.

В контролируемых клинических исследованиях III фазы ротигоин в форме пластыря продемонстрировал дозозависимый эффект: при повышении дозы (2, 4, 6 или 8 мг/сут) в исследовании у 329 пациентов с ранними стадиями БП пропорционально улучшался контроль над двигательными симптомами по шкале UPDRS в сравнении с группой плацебо (Parkinson's Study Group. Arch Neurol. 2003; 60: 1721-1728).



У пациентов с поздними стадиями заболевания ротигоин дозозависимо и достоверно сокращал длительность периодов «выключения» по сравнению с плацебо (LeWitt P. et al., Neurology 2007; 68: 1262-7). Только 1,7% пациентов были из исследования по причине развития серьезных побочных эффектов.

В индивидуальной клинической картине БП важную роль играют немоторные симптомы, которые могут появляться раньше двигательных и доставлять пациентам большие неудобства. Спектр немоторных проявлений заболевания затрагивает многие органы и системы (вегетативная дисфункция, желудочно-кишечные расстройства, боль, нарушения кожной чувствительности и обоняния, расстройства сна, нарушения мочеиспускания), а также психическую сферу (депрессия, тревога, апатия, деменция, психоз). Лектор представил примеры публикаций в специализированных изданиях, в которых обсуждаются дофамин-зависимые механизмы развития у пациентов с БП депрессии, апатии, нарушений сна, эректильной дисфункции. Существуют данные о том, что применение агонистов дофаминергических рецепторов в различных стадиях БП не только позволяет эффективно контролировать основные двигательные симптомы, но и сгладить или предупредить развитие многих немоторных проявлений.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании RECOVER (Randomised Evaluation of the 24-hour Coverage: Efficacy of Rotigotine study) изучалось влияние трансдермальной системы доставки ротигоина на боль, нарушения сна и другие немоторные симптомы у пациентов с БП. Ротигоин в дозе от 2 до 16 мг/сут был назначен 166 пациентам в 49 клинических центрах 12 стран. После периода титрации дозы (от 1 до 8 нед) пациенты получали терапию еще в течение 4 нед. Исследование завершили 87% пациентов основной группы и 82% пациентов группы плацебо. В результате на момент окончания терапии ротигоином

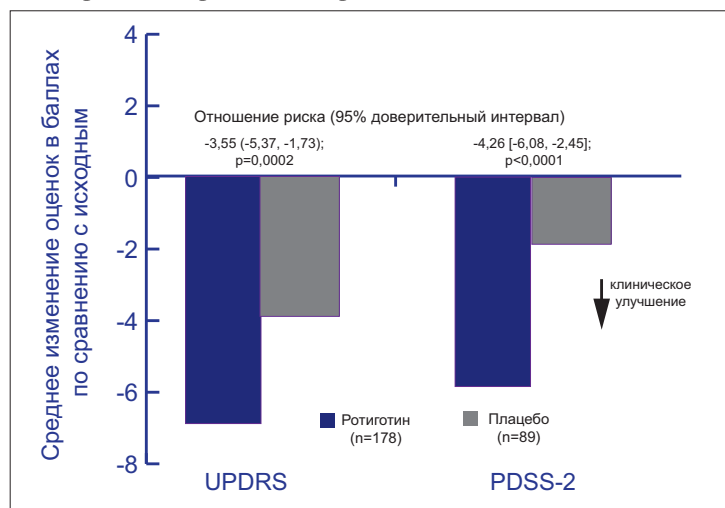


Рис. 2. Основные результаты исследования RECOVER

Степень улучшения двигательных функций по III части шкалы UPDRS и уменьшения выраженности нарушений сна по шкале PDSS-2 (Parkinson's Disease Sleep Scale) на фоне терапии ротигоином

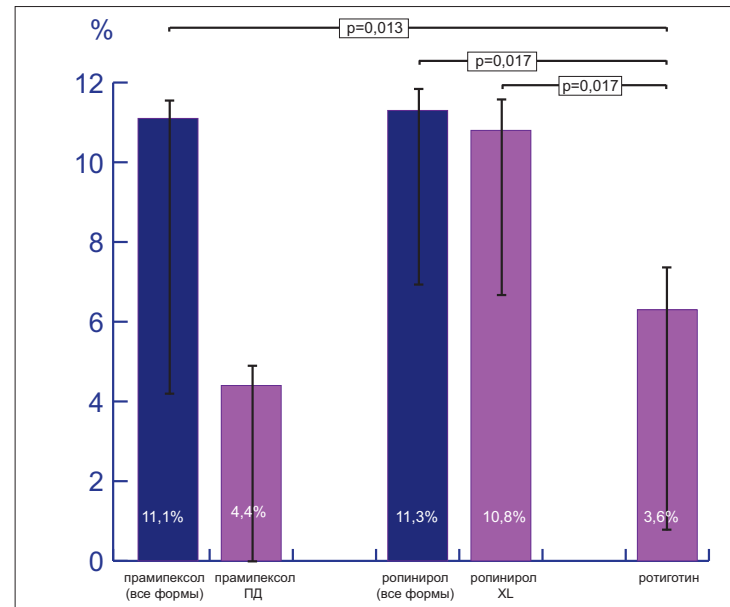


Рис. 3. Частота расстройств поведения на фоне лечения разными АДП

было констатовано достовірне улучшение двигательных функций по III части шкалы UPDRS, а также уменьшение выраженности нарушений сна и моторных симптомов во сне (в том числе синдрома беспокойных ног) по шкале PDSS-2 (рис. 2).

Более детальный анализ результатов по шкале немоторных проявлений БП (PDNMS) показал выраженный эффект ротиголина в отношении такого резистентного к лечению синдрома, как астенический. Астения у больных БП проявляется быстрой утомляемостью, ощущением опустошения, отсутствия энергии, дневной сонливостью, может возникать независимо от депрессии и приема дофаминергических препаратов и оказывает существенное негативное влияние на качество жизни.

Post hoc анализ результатов исследования RECOVER выявил еще один ценный эффект ротиголина: многие пациенты, испытывавшие болевые ощущения, в результате лечения отметили улучшение. Для оценки боли применялась шкала Ликерта (Likert Pain Scale). До начала исследования более трети пациентов жаловались на боль (оценка по шкале Ликерта ≥ 4), причем интенсивность боли коррелировала с тяжестью других симптомов БП. В результате 4-недельной терапии ротиголином выраженность боли уменьшилась на $0,9 \pm 2,2$ балла ($p=0,0037$). Исследователи сделали вывод о том, что боль является распространенным проявлением БП и может быть успешно купирована при назначении ротиголина в трансдермальной доставочной форме.

Апатия, ангедония, депрессия и тревога — еще одна группа немоторных расстройств у пациентов с БП, которые хорошо реагируют на дофаминергическую терапию. В исследовании RECOVER на фоне терапии ротиголином было отмечено достоверное улучшение по таким пунктам шкалы немоторных симптомов БП, как утрата интереса к общению с близкими и какой-либо деятельности, подавленное настроение, неспособность выражать удовольствие.

Безопасность противопаркинсонической терапии — важный аспект ведения пациентов.

Лектор представил данные о том, что трансдермальная форма доставки агонистов дофаминовых рецепторов (АДР) уменьшает вероятность развития специфических побочных эффектов данного класса противопаркинсонических препаратов, таких как импульсивное поведение.

Появление расстройств, связанных с нарушением контроля импульсивности, объясняют избыточной стимуляцией D₃-рецепторов вентрального стриатума на фоне приема АДР. А. Rizos с соавторами провели ретроспективный и проспективный аудит 315 случаев назначения АДР пролонгированного действия (в формах для перорального приема или в пластырях), чтобы оценить частоту появления поведенческих импульсивных расстройств на фоне лечения. Всего было зарегистрировано 32 случая поведенческих расстройств, из них 30 возникли на фоне перорального приема АДР. Частота поведенческих расстройств была достоверно ниже на фоне лечения ротиголином в форме пластыря, чем при приеме ропинирола (в том числе пролонгированного действия) и прамипексола (рис. 3). Для сопоставления частоты импульсивных нарушений на фоне приема прамипексола пролонгированного действия и ротиголина данных оказалось недостаточно. В настоящее время исследование продолжается, но сделан предварительный вывод: частота поведенческих импульсивных расстройств различна на фоне лечения разными препаратами АДР; самая низкая частота этих нарушений наблюдается на фоне применения пластыря ротиголина в средней суточной дозе 8,6 мг.

Трансдермальный ротиголин может решить и такую проблему пациентов с БП, как подготовка к хирургическим вмешательствам. Общепринятой тактикой является отмена пероральных дофаминергических препаратов перед операцией и на некоторое время после вмешательства. В качестве альтернативы инъекционным формам противопаркинсонических препаратов пластырь с ротиголином удобнее, его применение требует меньше времени и затрат. Переход с таблетированных АДР на пластырь в периоперационном периоде практически незаметен для пациентов, контроль симптомов БП не нарушается. Преимущество новой доставочной формы в рамках небольшого клинического исследования оценили хирурги, анестезиологи и сами пациенты (Wullner U. et al., 2010).

Ротиголин в форме пластыря может назначаться параллельно с другими средствами терапии БП. В небольшом исследовании Canesi M. et al. (2010) пластырь с ротиголином применялся у пациентов с поздними стадиями БП одновременно с пероральными препаратами леводопы и инфузиями апоморфина. Такой подход не только продемонстрировал хорошую совместимость препаратов, но и привел к совместному уменьшению выраженности нарушений сна по шкале PDSS на 45% от исходного. Этот эффект объясняется улучшением контроля симптомов БП в ночное время за счет 24-часового профиля действия ротиголина в новой доставочной форме.

На основании рассмотренной доказательной базы лектор заключил, что трансдермальная доставочная форма ротиголина обеспечивает преимущества в улучшении двигательной активности пациентов,

нормализации сна, обладает выраженным терапевтическим эффектом в отношении немоторных проявлений БП (боли, астении, апатии, тревоги) при минимальном риске специфических побочных эффектов, таких как импульсивное поведение, совместима с инфузионными формами противопаркинсонических препаратов и может применяться в случаях вынужденной отмены пероральных препаратов (при подготовке к хирургическим вмешательствам).

Эти данные получены в рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. В настоящее время планируются новые исследования по изучению эффективности пластыря ротиголина в лечении БП с вовлечением большего количества пациентов.

Подготовил Дмитрий Молчанов



Препарат для лікування всіх стадій ідіопатичної хвороби Паркінсона

СКРОЧЕНА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ НЕУПРО®

Ресстраційне посвідчення. UA/9279/01/01, UA/9279/01/02, UA/9279/01/03, UA/9279/01/04.

Склад. 1 пластырь містить 2 мг, 4 мг, 6 мг або 8 мг ротиголіну. **Лікарська форма.** Терапевтична система трансдермальна. **Фармакологічна група.** Стимулятори дофамінових рецепторів. Ротиголін. Протипаркинсонічні засоби. Код АТС N04B C09.

Показання. Монотерапія ідіопатичної хвороби Паркінсона на ранній стадії без застосування леводопою або в комбінації з леводопою, в тому числі у випадку лікування захворювання на пізній стадії, коли ефект монотерапії леводопою знижується.

Протипоказання. Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого іншого компонента препарату, вагітність, період годування груддю, дитячий вік. Проведення магнітно-резонансної томографії (МРТ) або кардіоверсії.

Спосіб застосування та дози. Препарат застосовують один раз на день. Необхідно використовувати пластырь приблизно в один і той же час щодня. Пластырь наносять та закріплюють на поверхні шкіри протягом 24 годин, а потім змінюють новим пластырем, закріпивши його на інше місце. Монотерапія ідіопатичної хвороби Паркінсона на ранній стадії (без застосування леводопою). Починають з мінімальної одноразової щоденної дози в 2 мг/24 години, потім щотижня підвищують дозування на 2 мг/24 години до досягнення ефективної дози. Для більшості пацієнтів ефективна доза досягається через 3-4 тижні і становить 6 мг/24 години — 8 мг/24 години відповідно. Максимальна доза — 8 мг/24 години. Лікування ідіопатичної хвороби Паркінсона на пізній стадії (у комбінації з леводопою). Мінімальна одноразова щоденна доза 4 мг/24 години, дозування підвищується щотижня на 2 мг/24 години до досягнення ефективної дози. Для більшості пацієнтів ефективна доза досягається через 3-7 тижнів і становить 8 мг/24 години—16 мг/24 години відповідно. Максимальна доза — 16 мг/24 години. Застосування у людей з печінковою та нирковою недостатністю. Немає потреби у корегуванні дози при легкому або помітному ступні печінкової недостатності, а також у пацієнтів з різним ступенем ниркової недостатності. Не застосовувати у випадку важкого ступня печінкової недостатності.

Метод застосування. Пластырь наносять на чисту, суху, неужужожену ділянку шкіри передньої ділянки стінки живота, плеча або передпліччя, передньої або зовнішньої поверхні стегна, бокову поверхню поперекової зони. Необхідно уникати повторного нанесення пластыря на одне й те ж місце протягом 14 днів.

Побічні реакції. Близько 10% пацієнтів, які отримували лікування препаратом, відмічали такі негативні побічні реакції, як нудота, запаморочення, сонливість, реакції у місці закріплення пластыря. Вони зазвичай слабкі або помірні за ступенем вираженості і не потребують відміни препарату, навіть якщо лікування тривале.

Застосування в період вагітності або годування груддю. Препарат не застосовують у період вагітності та припиняють прийом у період годування груддю.

Категорія відпуску. За рецептом.

Повну інформацію про препарат Neupro® містить інструкція для медичного застосування.

Посилання:

1. Інструкція по медичному застосуванню препарату Neupro®.
2. Elshoff J-P, Cawello W, Braun M, Horstmann R. Stable rotigotine plasma concentrations over 24 hours in patients with early-stage Parkinson's disease after once-daily transdermal administration of rotigotine [Neupro®] [abstract]. Neurology. 2006;66(suppl2):A293.
3. Elshoff J-P, Cawello W, Braun M, Horstmann R. Stable rotigotine plasma concentrations over 24 hours in patients with early-stage Parkinson's disease after once-daily transdermal administration. Poster presented at: 58th Annual Meeting of the American Academy of Neurology; April 1, 2006; San Diego, CA.
4. Giladi N, Badenhorst F, Boroojerdi B. Effects of rotigotine transdermal patch on early morning and night time motor function in patients with Parkinson's disease. [abstract]. Eur J Neurol. 2007;14(suppl1):P1144.
5. Giladi N, Mair KJ, Badenhorst F et al, for the SP826 Study Group. Effects of rotigotine transdermal patch on early morning motor function, sleep quality, and daytime sleepiness in patients with idiopathic Parkinson's disease. Results of a multicenter, multinational trial. Poster presented at: 10th Congress of the European Federation of Neurological Societies; September 2-5, 2006; Glasgow, UK.
6. Le Witt PA, Lyons KE, Pahwa R, for the SP650 Study Group. Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system: PREFER study. Neurology. 2007; 68:1262-1267.

Інформація для публікації у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.



Отримати додаткову інформацію про препарат Ви можете у Представництві «ОСБ» в Україні: 04070, м. Київ, вул. Г. Сковороди, 19. Тел. +380 44 492 94 74, Факс +380 44 492 94 75. RTG-PRM-015240_082012



- Підтримує стабільні рівні ротиголіну у плазмі крові протягом 24 годин^{2,3}
- У дослідженнях RECOVER та PREFER у хворих на ранніх та розгорнутих стадіях спостерігалось^{4,5,6}:
 - зменшення вранішньої акінезії та поліпшення сну
 - скорочення OFF* періоду та подовження ON*, без інвалідизуючих дискінезій
 - зменшення немоторних проявів хвороби Паркінсона (депресії, апатії, болю)
- Режим дозування 1 раз на день!

Нанесення пластыря на шкіру



* OFF/ON – періоди виключення/включення

Подовжене вивільнення 24 години