

Коли хвороба Паркінсона виходить з-під контролю

Нині неврологічні розлади є провідною причиною інвалідизації у всьому світі, при цьому старіння збільшує тягар нейродегенеративних розладів, зокрема хвороби Паркінсона (ХП). ХП є досить поширеним захворюванням, на яке страждає близько 10 млн осіб у світі. Водночас можливості лікування пацієнтів із ХП продовжують зростати. Сучасні стратегії терапії, зокрема в ситуаціях, коли хвороба стає важко контролювати, висвітлює у межах XII Нейросимпозіуму (8-10 вересня 2020 року) д. мед. н., професорка кафедри неврології № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України Тетяна Миколаївна Слободін.

Ініціальна симптоматична терапія

Для призначення ефективної терапії клініцист має бути цілком упевненим щодо діагнозу. Зокрема, коли хворий добре відповідає на леводопу, якщо наявні дискінезії, викликані цим препаратом, а також є тремор спокою, — це з великою імовірністю вказує на ХП. Своєю чергою оновлені рекомендації Міжнародного товариства з лікування ХП та рухових розладів (IPMDS) допомагають лікарям визначити, яке втручання варто призначити конкретному пацієнтові на різних стадіях захворювання (Fox et al., 2018).

Як зазначила доповідачка, нині не існує клінічно корисних втручань для запобігання/уповільнення прогресування хвороби. Водночас тривають дослідження ефективності агоністів дофамінових рецепторів (АДР), вітаміну D та інгібіторів моноаміноксидази типу В (іМАО-В). При цьому слід зазначити, що наявні докази не підтвердили нейропротекторної дії ані АДР, ані іМАО-В. Тож на початку лікування пацієнта слід попередити про те, що терапія є симптоматичною та покриттєвою.

Отже, ініціальна симптоматична терапія включає три препарати з рівнем доказовості А: леводопу (найефективніша), АДР та іМАО-В. Рівень доказовості В мають амантадин і холінолітики, що характеризуються обмеженими перевагами та несприятливим профілем безпеки, тому їх використовують виключно за показаннями як засоби додаткової терапії.

При зверненні хворого віком 65 років без когнітивних порушень лікування розпочинають без леводопи, а саме з АДР або іМАО-В. У процесі терапії можна збільшувати дози препаратів, комбінувати їх, але рано чи пізно будь-якому пацієнтові з ХП лікар має призначити леводопу. Її можна додати до вже наявної терапії або ж застосовувати як ініціальну. Наприклад, в осіб із виразним руховим дефіцитом, постуральними порушеннями та проблемами з сечовиділенням лікування необхідно починати виключно з леводопи. З іншого боку, утримуючи хворого на малих дозах леводопи, лікар дуже швидко може додати АДР або іМАО-В.

АДР, на думку Т.М. Слободін, менш ефективні порівняно з леводопою та чинять більшу кількість побічних ефектів (як-от ортостатична гіпотензія, психози, гіперсомнія, сонливість, набряки ніг тощо). АДР сприяють поліпшенню прогнозу ХП (уповільнюють розвиток флуктуацій), але при цьому не гальмують прогресування захворювання та не знижують ризику рухових ускладнень. Це черговий раз підтверджує доцільність ініціації лікування леводопою для пацієнтів усіх категорій. Водночас терапія, спрямована на запобігання руховим флуктуаціям та дискінезіям, передбачає застосування АДР. Тож доречним є додавання АДР до леводопи у низьких дозах (Fox et al., 2018).

Варто зауважити, що безумовною помилкою є тривале непризначення леводопи — так звана леводопофобія деяких лікарів та пацієнтів абсолютно не виправдана та може мати негативні наслідки. В осіб, які почали отримувати леводопу пізніше, рухові ускладнення з'являються раніше після початку її приймання. Отже, чим раніше призначено леводопу, тим довший час відповіді на препарат та триваліший період із задовільною якістю життя.

Симптоматична додаткова терапія на стадіях стабільного перебігу ХП

Пацієнт у стабільному стані не потребує додаткової терапії. Проте в останніх рекомендаціях IPMDS зазначено, що допоміжне лікування може бути спрямоване, зокрема, на поліпшення рухових функцій хворого. У разі наявності виразного тремору, який зменшується при застосуванні холінолітиків, та відсутності когнітивних порушень можна додати до терапії холінолітичний препарат.

Професорка зауважила, що за наведеними рекомендаціями не допускається заміна двокомпонентного препарату леводопи (леводопа/

карбідопа, леводопа та інгібітор дофа-декарбоксілази тощо) на трикомпонентний, що містить інгібітор катехол-О-метилтрансфери (КОМТ) до моменту виникнення флуктуацій (Fox et al., 2018). Але у пацієнтів похилого віку резерв двокомпонентного засобу може вичерпатися набагато раніше, що зумовить необхідність призначення трикомпонентної терапії.

Тому в процесі лікування потрібно уважно спостерігати за пацієнтом. Наприклад, якщо хворий за високих доз двокомпонентної терапії не у змозі досягти належного ефекту, варто спробувати перевести його на трикомпонентний препарат. Зокрема, це є виправданим для осіб похилого віку, яким не притаманні флуктуації.

Коли потрібно приймати серйозні рішення?

Отже, пацієнт із ХП отримує подвійну або трійну терапію, а лікар у процесі лікування може повільно збільшувати дози леводопи чи препаратів другого ряду з метою утримання хворого в оптимальному стані. При повільному прогресуванні патології клініцист встигає реагувати на незначні погіршення рухових проблем пацієнта. Але настає ситуація, коли потрібно приймати серйозні рішення, а саме коли «терапевтичне вікно» для леводопи починає вичерпуватися. При цьому від дози до дози пацієнт починає відчувати дискомфорт — концентрація леводопи у плазмі крові є надто низькою або, навпаки, занадто високою (Anquilonius, Lees, 2007).

Вочевидь, саме такий хворий є нестабільним — період «увімкнення» стає все коротшим, натомість період «вимкнення» постійно подовжується. У зазначеній ситуації слід утримувати мінімальні дози леводопи, що призначають із рівними проміжками часу (збільшення разової дози може «підштовхнути» до раннього розвитку флуктуацій). Отже, якщо молодий пацієнт отримує терапію леводопою, варто намагатися дотримуватися її приймання у малих дозах та дуже швидко додати ад'ювантну терапію АДР або іМАО-В, тобто якомога раніше комбінувати її з іншими протипаркінсонічними препаратами (Fox et al., 2018).

Доповідачка повідомила, що з метою лікування рухових флуктуацій до леводопи додають інгібітори КОМТ. В Україні вони представлені трійною комбінацією леводопи, карбідопи та ентакапону (препарат **Сталево**, Конфундус Тріо). Розпочинати трикомпонентну терапію доцільно одразу після появи феномена «виснаження» (wearing-off), коли пацієнт перед наступною дозою вже відчуває легкі прояви симптомів «вимкнення» за рахунок зниження ефективності попередньої. Вважається, що якщо достатньо рано призначити трикомпонентну терапію, якість життя хворого утримуватиметься тривалий час на належному рівні.

Цей підхід, на думку Т.М. Слободін, також є виправданим, оскільки дозволяє утримувати низькі дози леводопи, біодоступність якої у трикомпонентному препараті є вищою на 40%.

Додаткова терапія передбачає застосування інгібіторів КОМТ (Fox et al., 2018). Зокрема, ентакапон потенціює дію леводопи, тому приймається одночасно з нею. Слід пам'ятати, що зазначені препарати можуть змінювати колір сечі, про що заздалегідь слід інформувати пацієнтів.

Можливості трикомпонентної терапії

Як відомо, рухові ускладнення за традиційної терапії леводопою при ХП пов'язані з «пульсуючою» стимуляцією. Глибокі «провали» концентрації леводопи у плазмі (які не допомагає усунути підвищення частоти дозування традиційної леводопи) призводять до феномена «виснаження» та дискінезій (Olapow, 2005). Леводопа із пролонгованим вивільненням також не завжди допомагає запобігти падінню концентрації нижче граничного рівня, тож запобігання цьому є «ключем» для уникнення рухових ускладнень.

Своєю чергою особливістю трикомпонентного препарату, який містить леводопу, інгібітор

дофа-декарбоксілази та інгібітор КОМТ (препарати **Сталево**, Конфундус Тріо), є здатність запобігати глибоким «провалам» концентрації леводопи, за яких виникають рухові флуктуації. Саме трикомпонентний засіб може утримати концентрацію над порогом мінімуму та дозволяє хворому зберігати активність протягом дня (Stocchi et al., 2005).

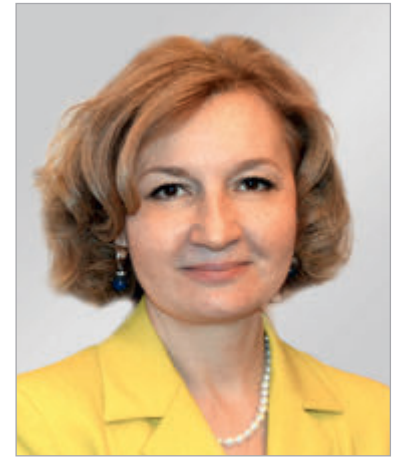
Спікерка зазначила, що терапія препаратом **Сталево** забезпечує утримання більш рівної та стійкої концентрації леводопи у плазмі крові шляхом блокування двох ферментів, що руйнують її. Це сприяє значному поліпшенню якості життя пацієнтів.

Початок трикомпонентної терапії леводопою / інгібітором дофа-декарбоксілази / ентакапоном без зволання в пацієнтів із феноменом «виснаження» забезпечує кращі показники через один рік порівняно із потрійною комбінацією леводопою / інгібітором дофа-декарбоксілази / плацебо (Nissinen et al., 2006).

Препарат **Сталево** призначають завжди, коли переходять із двокомпонентної терапії в еквівалентній дозі, якщо пацієнт потребує більшої дози, або ж застосовують у меншій (на 15-25%), якщо потрібна та сама разова доза, але слід продовжити її дію (Koller et al., 2005; Eggert et al., 2008). Отже, **Сталево** — це оптимальне дозування та краща ефективність порівняно зі звичайною леводопою.

Дискінезії: лікувальні стратегії

За наявності у пацієнта дискінезій рекомендовано усунення додаткових препаратів, часте приймання леводопи в низьких дозах, контроль



Т.М. Слободін

за розвитком синдрому дофамінової дизрегуляції (компульсивним прийманням леводопи), антидискінетичну терапію (амантадин або клозапін) (Fox et al., 2018).

На пізніх стадіях ХП застосовують апоморфін (інфузію), леводопу / карбідопу в формі інтестинального гелю (інфузію), а також глибинну мозкову стимуляцію субталамічного ядра. Характеристиками «ідеального» пацієнта для зазначених методів є молодий вік, відсутність деменції, тяжкі флуктуації. За наявності виразних дискінезій найкращою стратегією є глибинна мозкова стимуляція, при немоторних проявах (депресія, втомлюваність, гіпергідроз) — терапія апоморфіном, у разі денної сонливості, спричинених апоморфіном галюцинацій та імпульсивно-компульсивного розладу — леводопа / карбідопа у формі інтестинального гелю.

Підготувала **Олександра Демецька**

Для пацієнтів із хворобою Паркінсона (ХП) і феноменом виснаження дози при терапії леводопою

Сталево®

надійне партнерство з довгостроковою ефективністю*

Почніть Сталево® пацієнтам із ХП при перших ознаках феномена виснаження дози*

Єдина терапія леводопою, яка забезпечує гнучкість дозування за рахунок наявності 4 взаємодоповнюючих дозувань:

50 мг	100 мг	150 мг	200 мг
-------	--------	--------	--------

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ І ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗИУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ. НЕ Є РЕКЛАМОЮ. ДЕТАЛЬНУ ІНФОРМАЦІЮ МОЖНА ОТРИМАТИ У МЕДИЧНОГО ПРЕДСТАВНИКА ОРІОН КОРПОРЕЙШН І В ІНСТРУКЦІЇ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

* Brooks DJ, Laksinen M, Kumpulainen M, Nissinen H. Five-year efficacy and safety of levodopa/DDCI and entacapone in patients with Parkinson's disease. J Neural Transm. 2008 Jun;115(6):843-9.

ОРІОН КОРПОРЕЙШН
Орхіонтіс, 1
02200 Еспоо, Фінляндія
Тел.: +358 10 426 1
Факс: +358 10 426 38 15
www.orionpharma.com

ПРЕДСТАВНИЦТВО В УКРАЇНІ
04116, Київ, вул. Шолуденко 3, офіс 309.
Тел.: +380 44 230 4721.
Факс: +380 44 230 4722.
email: office@orionpharma.com.ua
www.orionpharma.com.ua

Сталево
(леводопа, карбідопа та ентакапон) таблетки
Довгострокова ефективність

РІЛ: UA179440101, UA179440102, UA179440103, UA179440104