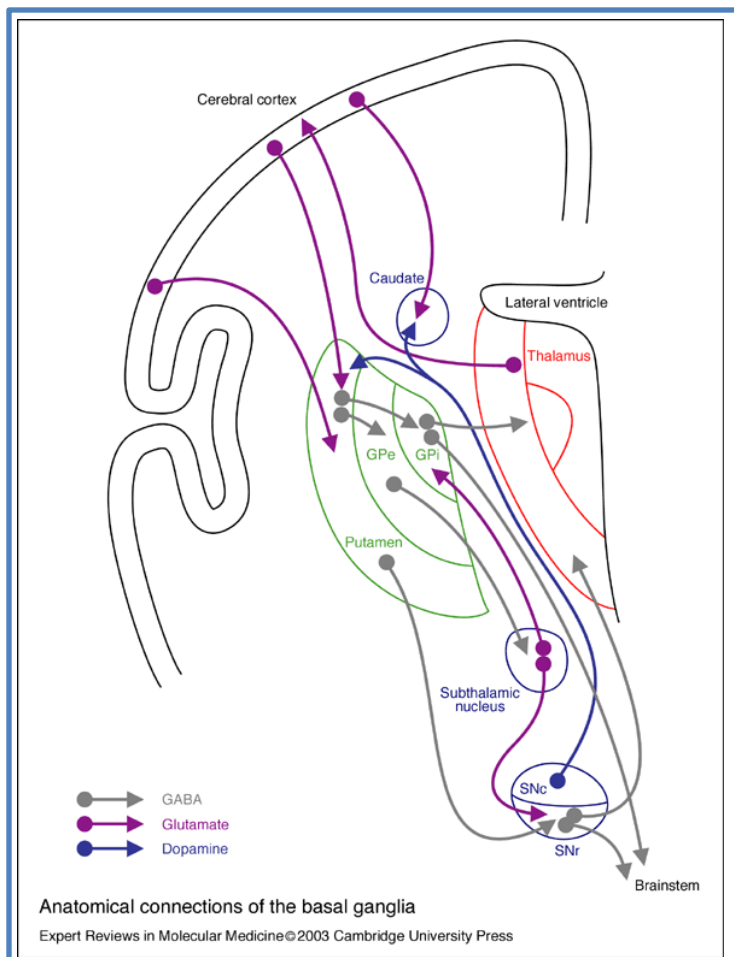


Фармакотерапия болезни Паркинсона: нейрофизиологические и клинические закономерности

Ю.В. Алексеенко

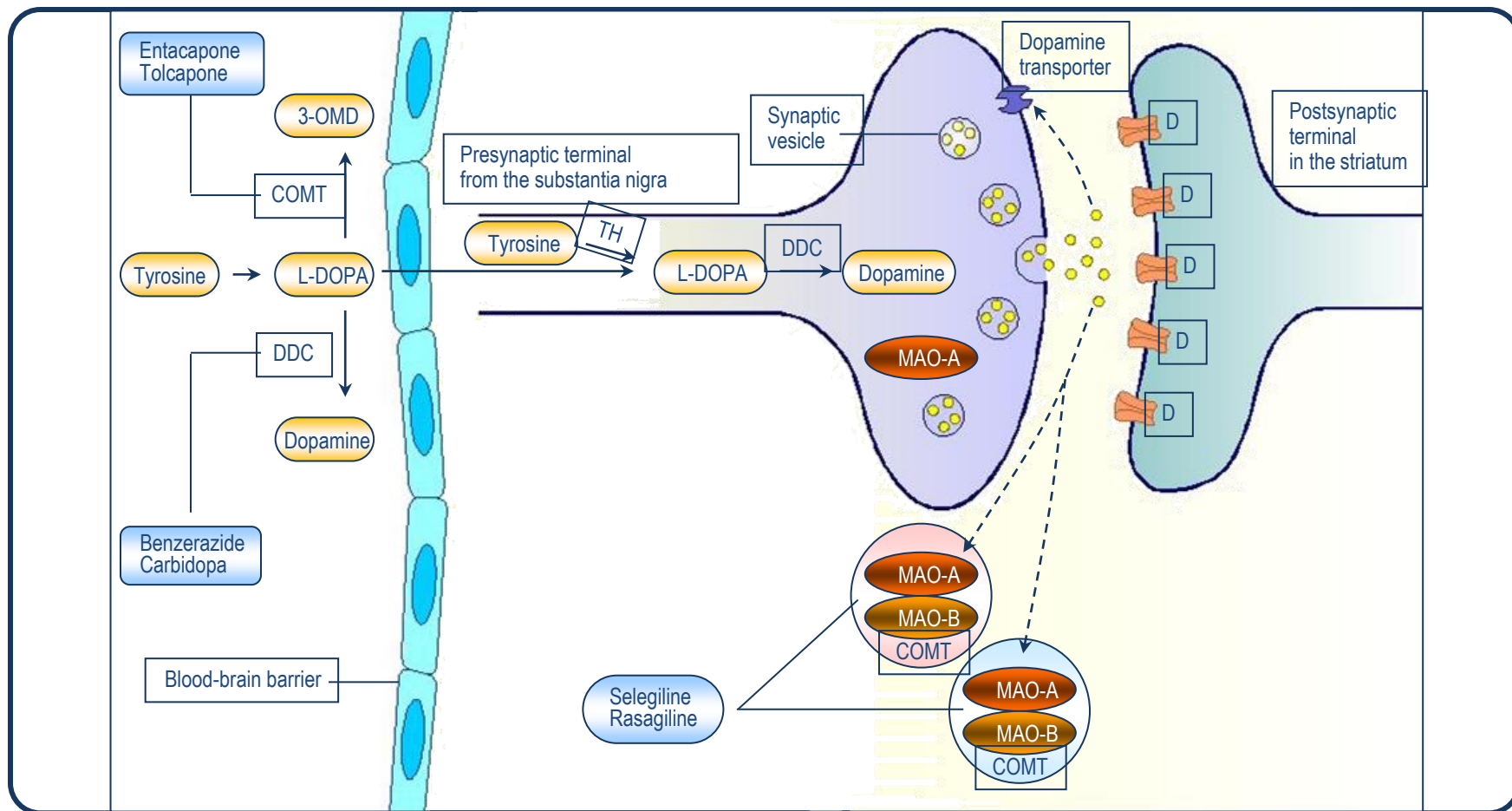
Кафедра неврологии и нейрохирургии
Витебский государственный медицинский университет
Витебск, 2015

Дофаминергические системы мозга



- **Нигростриарные** проводники — двигательные расстройства
- **Мезолимбические** проводники — расстройства эмоционально-волевой сферы
- **Мезокортикальные** проводники — когнитивные расстройства

Лечение двигательных расстройств БП



Препараты	Дозирование
Леводопа/бенсеразид (Мадопар) Леводопа/карбидопа (Наком, Синемет, Синдопа) Леводопа/карбидопа/энтакапон (Сталево)	150-200 мг/день – 500-800 мг/день
Агонисты дофаминовых рецепторов Прамипексол (Мирапекс) Пирибедил (Проноран) Ропинирол (Реквип)	0,75-4 мг/день 150-250 мг/день 3-24 мг/день
Ингибиторы моноаминооксидазы В (МАО-В) Селегилин (Юмекс) Разагилин (Азилект)	5-10 мг/день 1 мг/день
Амантадин Амантадина хлорид (Мидантан) Амантадина сульфат (ПК-Мерц)	100-400 мг/день
Антихолинергические препараты Тригенсифинидин (Циклодол) Бипиридин (Акинетон)	2 мг/день

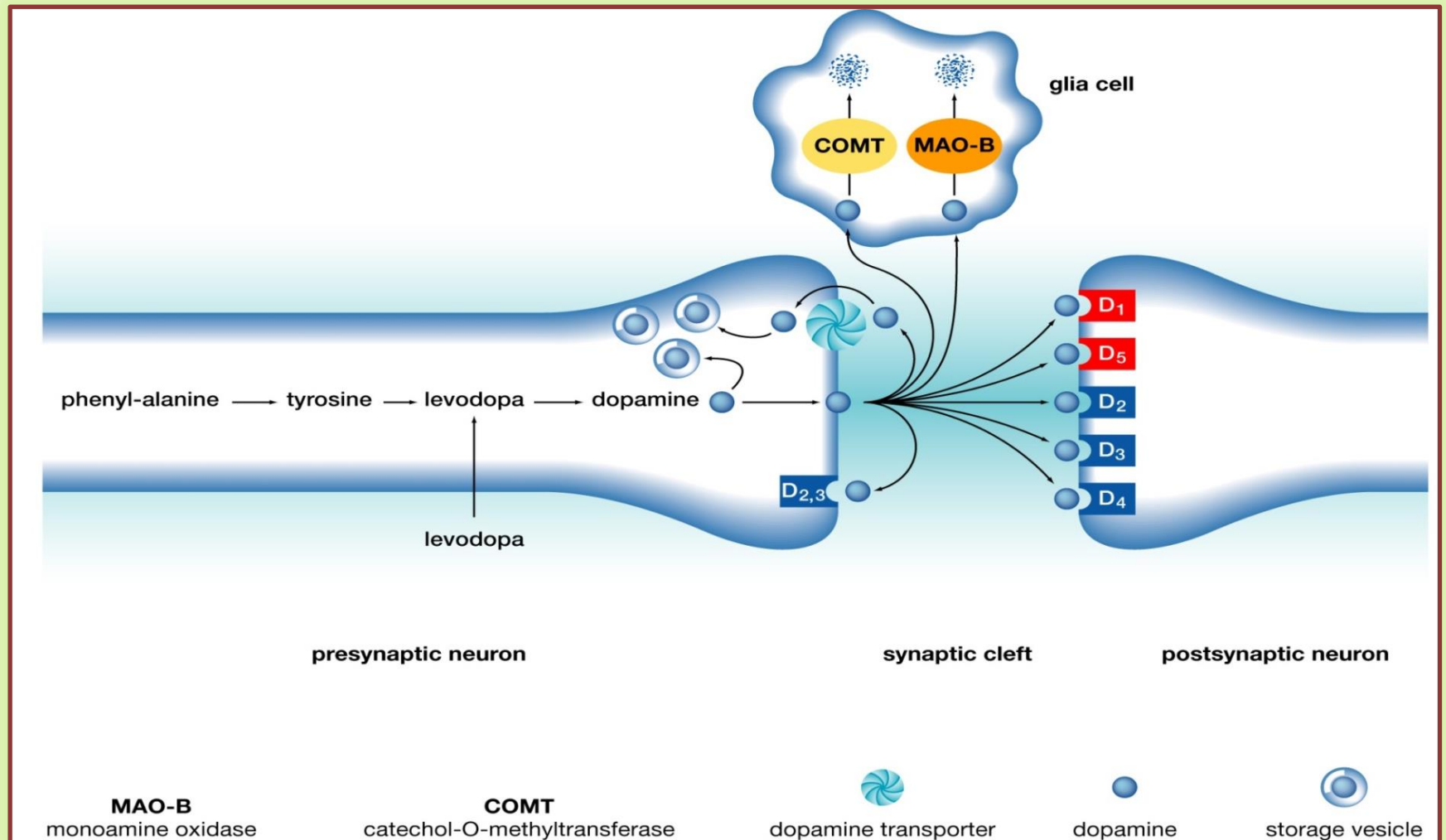
Дофаминовые рецепторы

- По структурным, биохимическим и фармакологическим характеристикам дофаминовые рецепторы подразделяют на **D1-подобные (D1, D5)** и **D2-подобные (D2, D3, D4)**

Sokoloff & Schwartz, 1995

- **D1-подобные рецепторы** активируют **аденилатциклазу** и находятся в постсинаптических мембранах. **Рецепторы группы D2** её, напротив, ингибируют и располагаются в пре- и постсинаптических мембранах. Предполагается наличие рецепторов D6 и D7.

Дофаминовые рецепторы



Brain region	Receptor subtype									
	D ₁		D ₂		D ₃		D ₄		D ₅	
	mRNA	Receptor	mRNA	Receptor	mRNA	Receptor	mRNA	Receptor	mRNA	Receptor
Caudate nucleus	+++	+++	+++	+++	+/-	+/-	-	+/-	+	++
Putamen	+++	+++	+++	+++	+/-	+/-	-	+/-	+	++
Nucleus accumbens	+++	+++	+++	+++	++	++	-	+/-	+	++
Islands of Calleja	++	++	++	++	+++	+++	-	+/-	-	++
Olfactory tubercle	++	++	++	++	++	++	-	+/-	-	+
Globus pallidus										
External segment	+	+	-	++	-	+	-	+	-	+
Internal segment	-	++	-	+/-	-	+	-	+	-	-
Thalamus	+/-	+	+	+/-	+	+	-	+	-	+
Subthalamic nucleus	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Hypothalamus	-	+	-	+/-	+	+	-	+	-	+
Substantia nigra										
Pars compacta	+/-	+	++	++	+	+	-	-	-	+
Pars reticulata	+	++	-	+	+	+	-	+	-	-
Ventral tegmental area	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+
Red nucleus	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-
Hippocampus	+/-	+	+/-	++	+	+	+	+	+	

Адаптация дофаминовых рецепторов при БП

- Естественные возраст-зависимые изменения
- Изменения, обусловленные развитием БП
- Изменения, возникающие на фоне терапии БП
- ***Закономерности адаптации дофаминовых рецепторов не имеют жесткой однозначной взаимосвязи с развитием осложнений заместительной (симптоматической) терапии БП***

M.J. Hurley, P. Jenner, 2005

EAN-EFNS/MDS-ES, 2013

European Journal of Neurology 2013, **20**: 5–15

doi:10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x

EFNS/MDS-ES GUIDELINES

Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease

J. J. Ferreira^{a,*}, R. Katzenschlager^{b,*}, B. R. Bloem^c, U. Bonuccelli^d, D. Burn^e, G. Deuschl^f, E. Dietrichs^g, G. Fabbrini^h, A. Friedmanⁱ, P. Kanovsky^j, V. Kostic^k, A. Nieuwboer^l, P. Odin^{m,n}, W. Poewe^o, O. Rascol^{p,q}, C. Sampaio^r, M. Schüpbach^{s,t}, E. Tolosa^u, C. Trenkwalder^{v,w}, A. Schapira^x, A. Berardelli^{h,†} and W. H. Oertel^{y,†}

**«Taylor made treatment» -
«лечение, подобранное портным»**

Лечение ранних стадий БП

Леводопа	АДР	Ингибиторы МАО
Мадопар, Синемет, Наком, Синдопа	Прамипексол, Пирибедил	Селегелин, Разагилин
4-6 лет		
+++	++	+
Флуктуации Дискинезии	Побочные эффекты	Эффективность монотерапии?

Нейропротекция и модификация течения БП

- Ингибиторы МАО-В (селегилин, разагилин) продемонстрировали потенциальную возможность на несколько месяцев отложить начало заместительной терапии (DATATOR, ADAGIO, TEMPO)
 - Однако реальная эффективность нейропротекции при БП остается предметом дискуссии
- Компенсация прогрессирующей нигростриарной денервации
 - Реорганизация и нейроадаптация двигательной сферы

Лечение ранних стадий впервые выявленной БП

Выбор фармакотерапии определяется

- выраженностью **моторных** симптомов (эффективнее препараты леводопы)
- риском развития **двигательных осложнений** (чаще у молодых пациентов, отдаются назначением АДР)
- вероятностью возникновения **нейропсихиатрических осложнений** (чаще наблюдаются у пожилых с когнитивными нарушениями, чаще развиваются при назначении АДР)

Лечение ранних стадий впервые выявленной БП

Терапевтические опции:

- Леводопа – наиболее эффективное лекарственное средство в отношении моторных симптомов (А)
- Применение средств с контролируемым высвобождением и энтокапоном не отдаляет моторные осложнения (А)
- Ингибиторы МАО-В (селегинин, разагилин) (А)
- АДР, старт терапии с АДР имеет определенное преимущество у молодых пациентов (А)
- Амантадин и антихолинергические препараты (В)

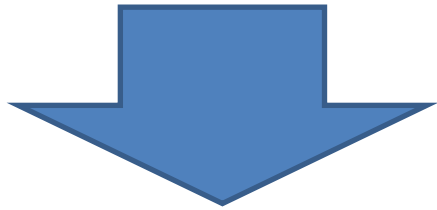
Лечение БП

- Чем раньше, тем лучше?!
- Лечение моторных и немоторных проявлений БП
- **АДР**
- **ЛЕВОДОПА**
- **ЛЕВОДОПА + АДР**

Надежные доказательства преимуществ той или иной стратегии назначения леводопы и АДР отсутствуют

Коррекция терапии БП без моторных осложнений

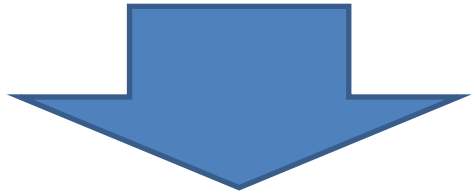
- Ингибиторы МАО-В
- Антихолинергические
- Амантадин



Леводопа и/или АДР (GPR)

Коррекция терапии БП без моторных осложнений

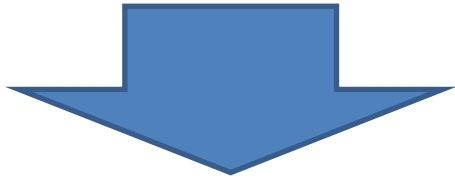
- АДР



- Увеличение дозы АДР (GPP)
- Замена АДР (С)
- Добавление леводопы (GPP)

Коррекция терапии БП без моторных осложнений

- Леводопа



- Увеличение дозы леводопы (GPP)
- Добавление АДР (GPP)
- Добавление ингибиторов COMT (GPP)

Предотвращение развития моторных осложнений

- Доказано, что раннее назначение АДР снижает частоту развития моторных осложнений
- Однако долгосрочное наблюдение (6 – 15 лет) не выявило достоверных различий в клиническом статусе пациентов, изначально получавших АДР или леводопу
- Нет убедительных результатов исследований, доказывающих преимущество одного АДР над другим в замедлении развития моторных осложнений

Леводопа в лечении БП

- Биологический предшественник дофамина – основной препарат («золотой стандарт») в лечении БП
- Высокая эффективность и быстрота действия в отношении основных проявлений БП
- Подтверждение диагноза БП
- Международным стандартом является комбинация с ингибитором периферической ДОФА-декарбоксилазы (карбидопа или бенсеразид)
- Развитие флюктуаций и дискинезий
- **Предпочтение отдается пролонгированным и быстрорастворим формам, которые можно применять в течение суток в сочетании с традиционными**

THE LANCET

The Lancet, Early Online Publication, 11 June 2014

doi:10.1016/S0140-6736(14)60683-8 [? Cite or Link Using DOI](#)

Copyright © 2014 Elsevier Ltd All rights reserved.

Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial

- Незначительные преимущества в отношении поддержания мобильности и общего качества жизни пациентов в долгосрочном наблюдении имеет начальная терапия леводопой по сравнению с начальной терапией ингибиторами МАО-В или АДР
- Реже всего отмена ЛС из-за побочных эффектов отмечалась при лечении леводопой (2%), при начальной терапии ингибиторами МАО-В и АДР, соответственно, в 23% и 28% случаев
- Со временем почти все пациенты пришли к назначению леводопы

Оптимизация эффектов леводопы

Улучшение абсорбции в кишечнике и транспорта	Нормализация перистальтики, гипопротеиновая диета, прием пищи малыми порциями
Изменение режима дозирования	Дробное и частое применение препарата, прием натощак
Формы с контролируемым высвобождением	Препараты пролонгированного действия, быстрорастворимые диспергируемые
Ингибирование периферического метаболизма и стабилизация терапевтического эффекта с помощью ингибиторов КОМТ	Энтакапон, Толкапон, Сталево
Изменение пути введения	Интрадуоденально, подкожно, Трансдермально
Комбинация с АДР	Прамипексол, Пирибедил и др.

МАДОПАР ГСС

гидродинамически сбалансированная система

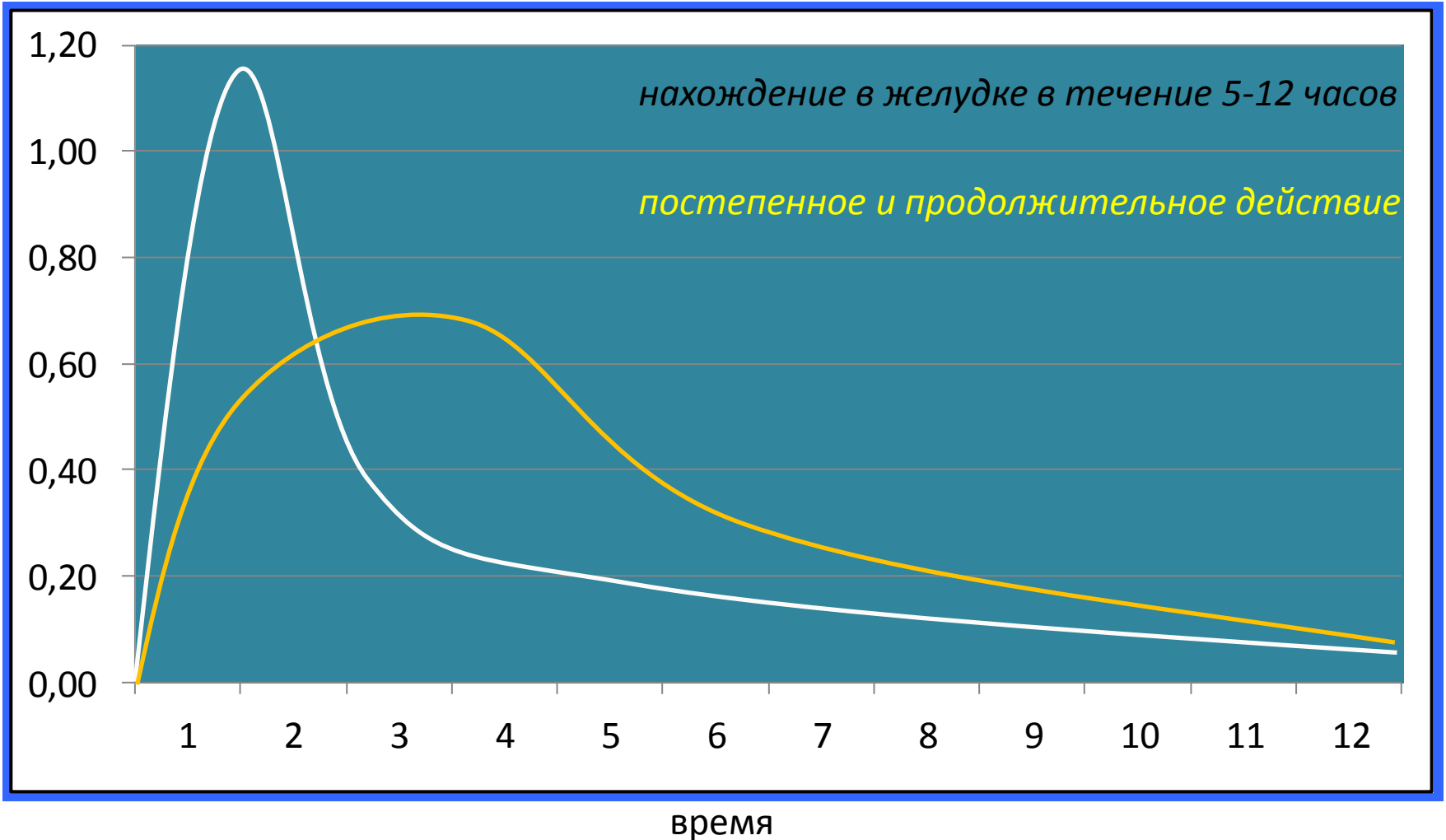
ЛЕВОДОПА 100 МГ + БЕНСЕРАЗИД 25 МГ

- Применяется с 1988 года, первоначально предназначался для больных с выраженной флуктуацией симптомов БП
- С 1996 года стал применяться на любых стадиях заболевания, в том числе при впервые диагностированной БП как средство заместительной терапии первого выбора
- Эффективен при возникновении проявлений БП в ночное время посредством назначения перед сном

МАДОПАР ГСС

гидродинамически сбалансированная система

нг/мл



МАДОПАР ГСС

гидродинамически сбалансированная система

Контроль флуктуаций

- Уменьшение дискинезий «пика дозы»
- Уменьшение дискинезий «конца дозы»
- Увеличение на 3 часа времени активности - «ON» периода

Контроль ночных симптомов

- | | |
|---|-----|
| • Необходимость пользоваться уборной | 79% |
| • Необходимость повернуться в постели | 65% |
| • Судороги в ногах | 55% |
| • Невозможность встать с постели без посторонней помощи | 35% |

МАДОПАР ГСС

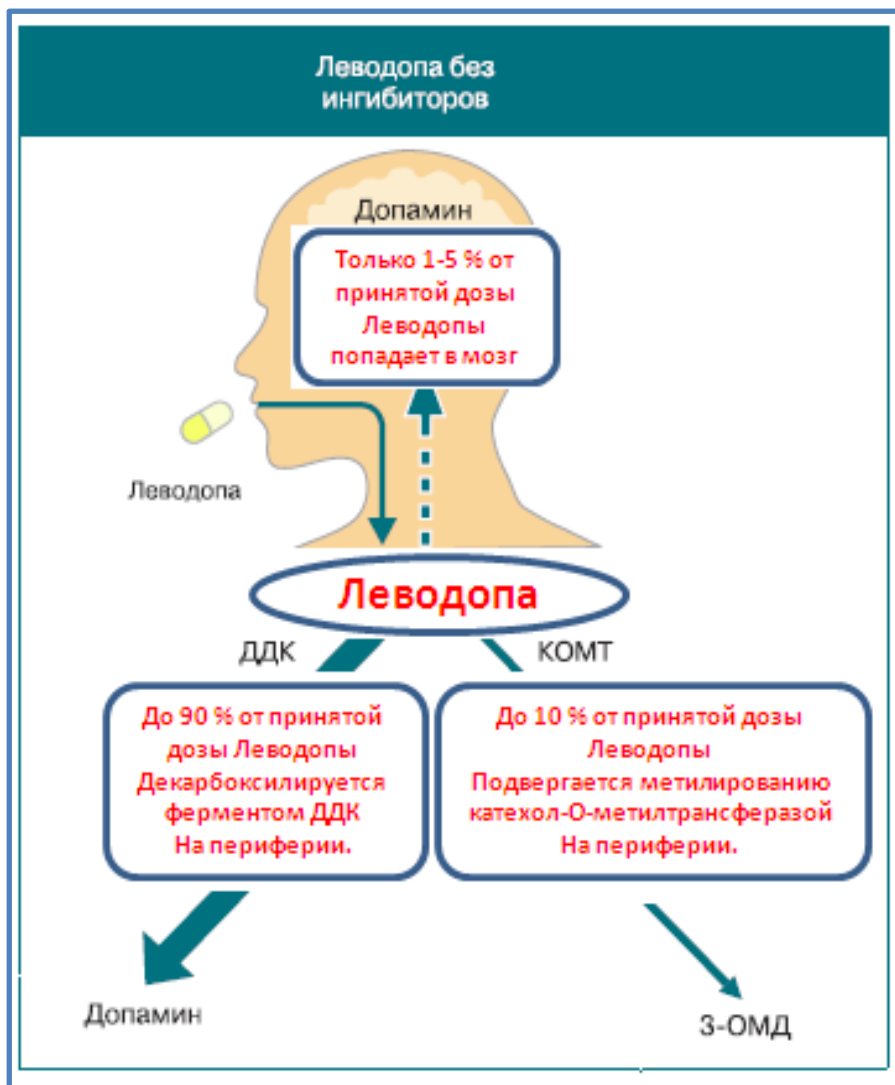
гидродинамически сбалансированная система

- Рекомендуемая начальная доза Мадопара ГСС - **одна капсула 3 раза в сутки**, при этом начальная доза не должна превышать **600** мг в сутки
- Принимать целиком с небольшим количеством воды вне зависимости от приема пищи
- Сочетание с антацидами нежелательно
- Некоторые больные для компенсации отсроченного действия Мадопара ГСС могут нуждаться в дополнительном назначении стандартного Мадопара
- При неэффективной общей суточной дозе леводопы 1200 мг (ГСС + стандартный), Мадопар ГСС необходимо отменить, перейти на альтернативную схему лечения

Сталево (леводопа+карбидопа+энтакапон)

- Единственный в мире 3-компонентный препарат леводопы, объединивший леводопу и 2 ингибитора ферментов ее метаболизма (ДДК – карбидопу и КОМТ – энтакапон)
- Повышает эффективность терапии за счет увеличения биодоступности леводопы и продолжительности действия каждой дозы
- Позволяет сократить суточную дозу леводопы до 10-30%
- Возможно модифицирующее влияние на течение БП

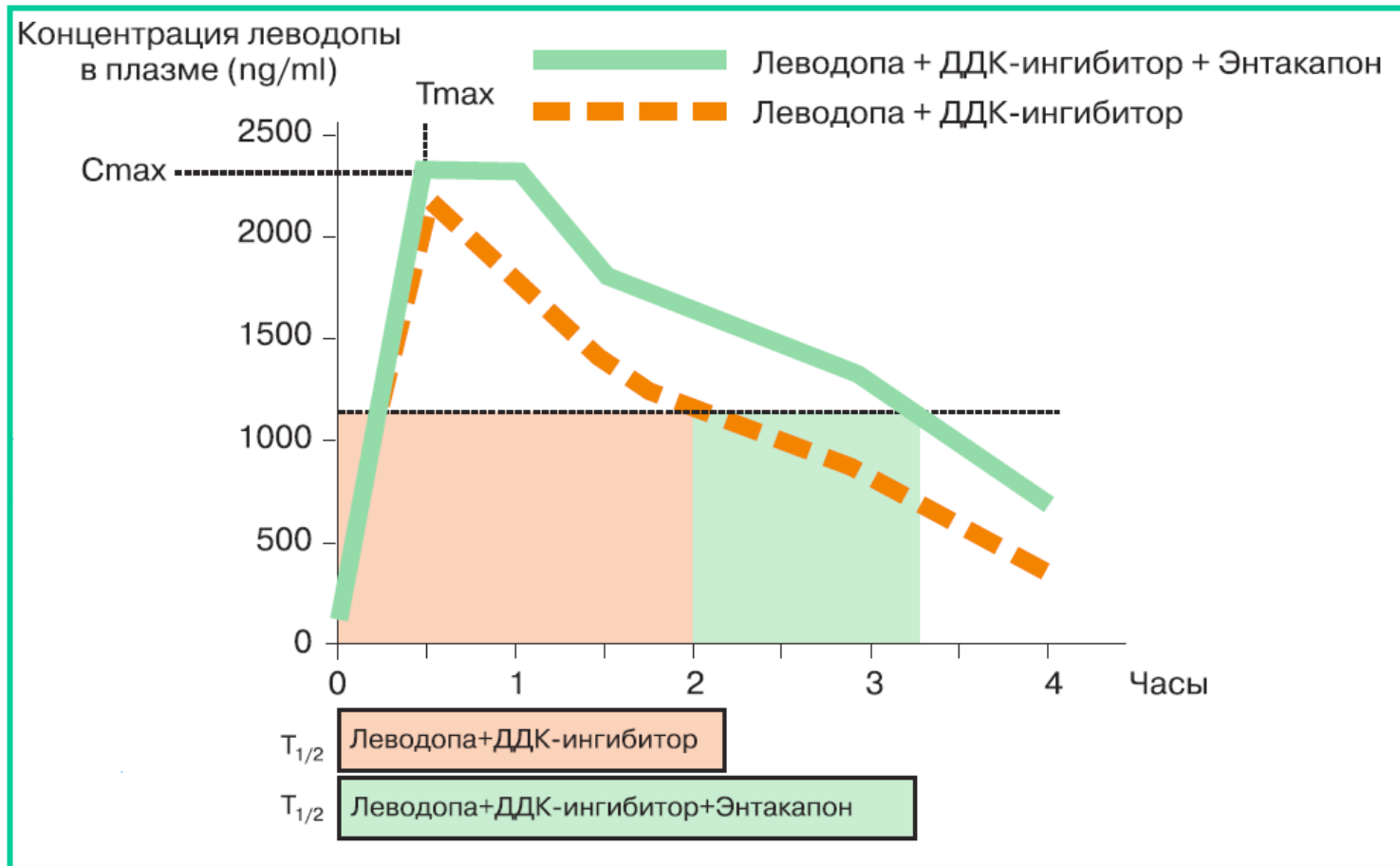
Леводопа+карбидопа+энтакапон



Добавление ингибиторов ДДК и КОМТ позволяет

- Повысить биодоступность Леводопы на 30-50%
- Увеличить период полувыведения в крови на 30-80% (с 1-1,5 до 2,5-3 часов)
- Продлить эффект каждой принятой дозы Леводопы
- Снизить дозу Леводопы, которую необходимо принять для получения нужного клинического эффекта.

Леводопа+карбидопа+энтакапон



Леводопа+карбидопа+энтакапон

Назначение Сталево (леводопа + карбидопа + энтакапон) целесообразно при болезни Паркинсона в следующих ситуациях:

- При развитии феномена «истощения» дозы леводопы
- При развитии феномена «включения-выключения»
- При наличии ночных симптомов БП
- При недостаточном эффекте стандартных препаратов леводопы (у нефлуктуирующих больных)

Назначение Сталево

- Таблетки не следует делить
- В каждом интервале дозирования применяется только одна таблетка (50, 100 или 150 мг)
- Если пациент принимает двухкомпонентный препарат леводопы и испытывает моторные флуктуации, но не дискинезии, а суточная доза леводопы не превышает 600 мг/сут, то выбирают форму, содержащую эквивалентную или максимально близкую к эквивалентной дозу леводопы
- Для упрощения схемы приема при переключении на Сталево допускается некоторое снижение дозы леводопы, в среднем, на 5–10%
- При наличии дискинезии следует с осторожностью назначать комбинацию леводпа/карбидопа/энтакапон

Назначение Сталево

- Частота приемов при переключении в зависимости от конкретной ситуации может остаться прежней, снижаться или повышаться
- Не рекомендуется уменьшать частоту приемов ниже 3, так как при этом не обеспечивается стабильность концентрации леводопы в течение дня
- Переключение на Сталево следует проводить одномоментно (день в день): в предшествующий день пациент принимает двухкомпонентный препарат леводопы, а на следующий день — Сталево (при соблюдении эквивалентности по дозе леводопы)
- Сталево можно применять однократно для контроля ночных симптомов (акинезия, ригидность, болезненные дистонии периода выключения; немоторные ночные симптомы и др.) -1 раз вечером перед сном в дополнение к схеме назначения леводопы

КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРЕПАРАТ СТАЛЕВО ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА: 5-ЛЕТНИЙ ОПЫТ НЕПРЕРЫВНОЙ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ Е.Ю. ФЕДОТОВА, А.В. КАРАБАНОВ, В.В. ПОЛЕЩУК, Е.В. ПОЛЕВАЯ, А.Ф. МИРКАСИМОВ, Т.Б. ЗАГОРОВСКАЯ, И.А. ИВАНОВА-СМОЛЕНСКАЯ, С.Н. ИЛЛАРИОШКИН* ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ, 5, 2012

- Может быть препаратом выбора для борьбы с двигательными флюктуациями у пожилых лиц, имеющих противопоказания или осложнения терапии АДР. Отмена АДР и назначение сталево вместо леводопы приводят к значительному клиническому улучшению
- Успешное длительное применение минимально доступной дозы (сталево-50) у больных с ранним паркинсонизмом — т.е. у категории пациентов, особенно предрасположенных к развитию леводопа-индуцированных дискинезий

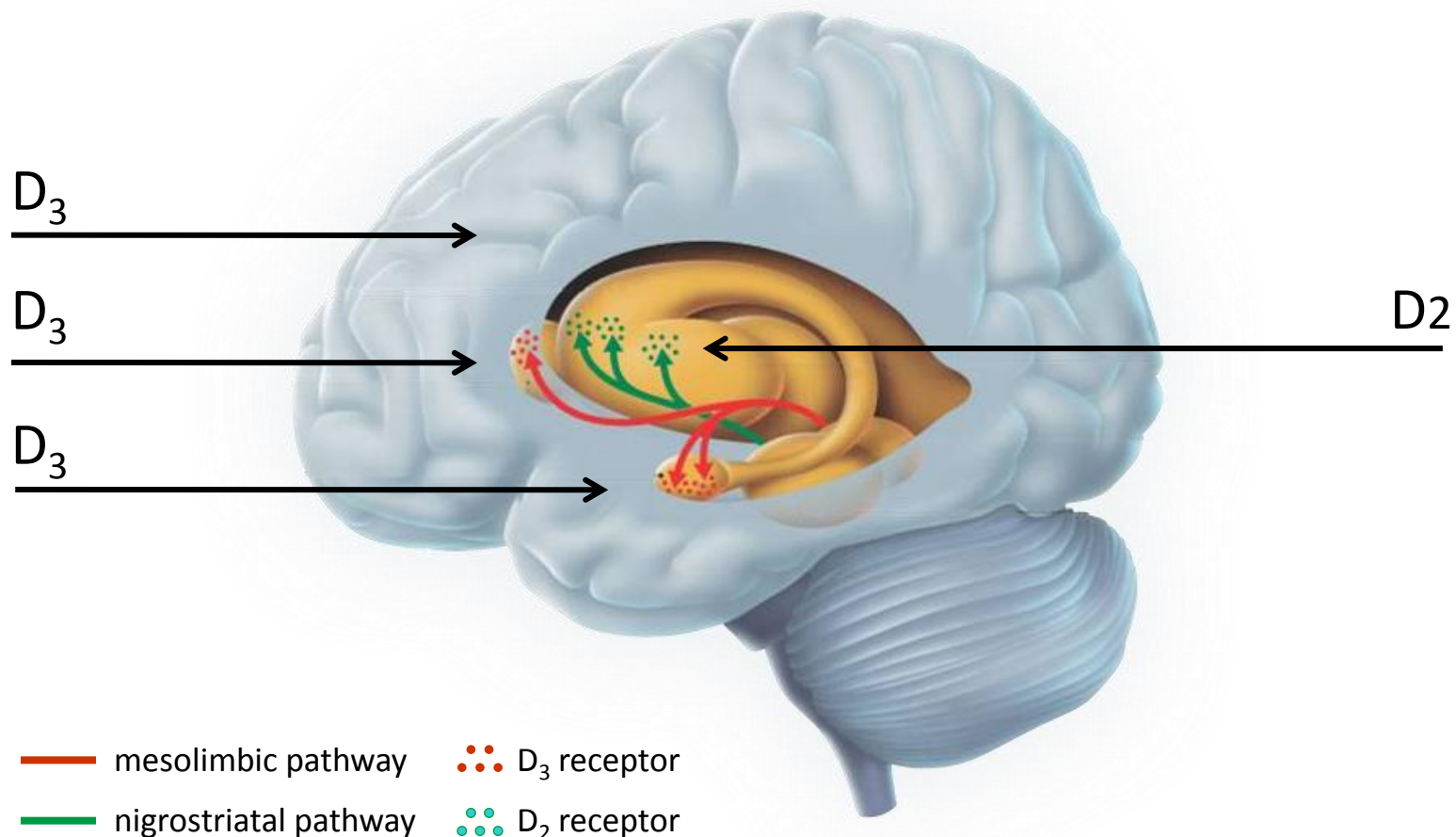
АДР в лечении БП

- Неэрголиновые агонисты (**ПРАМИПЕКСОЛ, ПИРИБЕДИЛ и др.**) ввиду более благоприятного профиля побочных эффектов и эффективности предпочтительнее, чем эрголиновые (**БРОМОКРИПТИН и др.**)
- Применяются для лечения всех стадий БП
- При неэффективности или плохой переносимости одного из АДР может быть назначен другой АДР или препарат другой фармакологической группы

АДР в лечении БП

- **Селективные агонисты дофаминовых рецепторов (D2/D3)**
- Воспроизводят эффекты дофамина путем непосредственного взаимодействия с чувствительными к дофамину клетками мозга (дофаминовыми рецепторами) в обход дегенерирующих нигростриарных нейронов
- Защищают пресинаптические нейроны от дегенерации путем связывания с ауторецепторами

Распределение D₃ рецепторов в ЦНС



Missale C, et al., 1998; Joyce JN, et al., 2002; Kvernmo T, et al., 2006

Преимущества АДР

- эффективность в отношении тремора и других моторных симптомов
- отсутствие конкуренции с пищевыми аминокислотами при гастро–интестинальном и гематоэнцефалическом переносе
- отсутствие необходимости дальнейшего метаболизирования в ЦНС
- более длительный (по сравнению с леводопой) период полужизни и более длительная тоническая стимуляция постсинаптических рецепторов
- наличие широкого «терапевтического окна» в отношении антипаркинсонических эффектов
- меньший риск развития дискинезий
- антидепрессивный эффект ряда препаратов (что весьма немаловажно с учетом закономерных изменений в эмоционально–волевой сфере в развернутой стадии болезни Паркинсона)

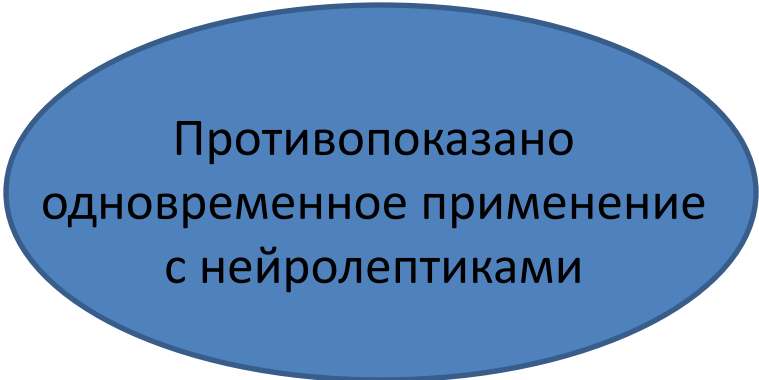
АДР в лечении БП



		Моно- терапия	АДР+ леводопа	Предупреж- дение МО	Лечение МО
ПРАМИПЕКСОЛ	Эффектив- ность	+	+	+	+
	Примене- ние	+	+	+	+
РОПИНИРОЛ	Эффектив- ность	+	+	+ НД	+ НД
	Примене- ние	+	+	+ ДИ	+ ДИ
РОТИГОТИН	Эффектив- ность	+	+	НД	+ НД
	Примене- ние	+	+	ДИ	+ ДИ
ПИРИБЕДИЛ	Эффектив- ность	+	+	НД	НД
	Примене- ние	+	+	ДИ	ДИ

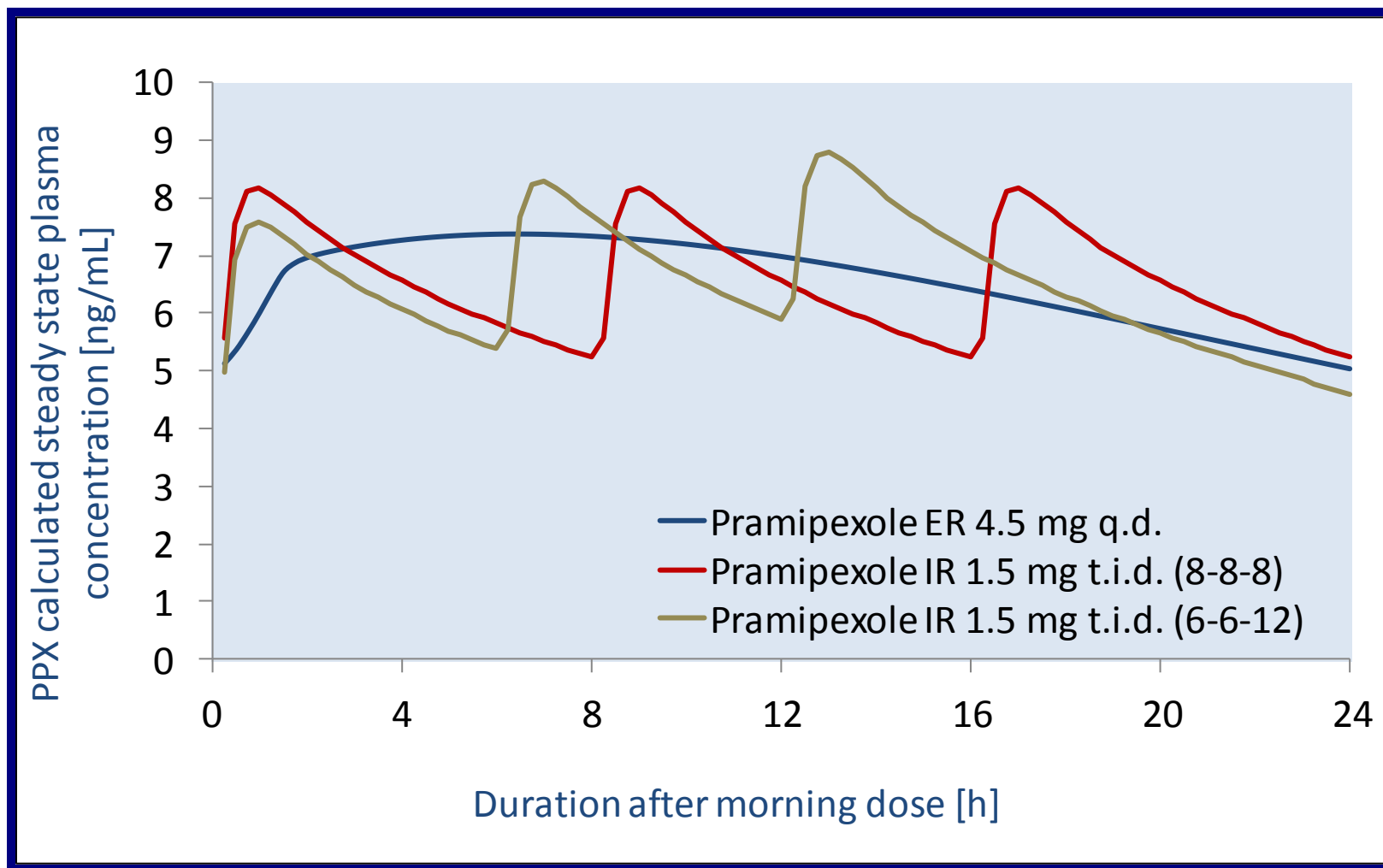
Побочные эффекты АДР

- Тошнота
- Ортостатическая гипотензия
- Дискинезии (при комбинации с леводопой)
- Сонливость
- Эпизоды внезапных засыпаний
- Инсомния
- Психотические расстройства (зрительные галлюцинации и пр.)
- Патологическое пристрастие к азартным играм
- Отеки голеней
- Головная боль
- Учащенное мочеиспускание
- Сухость во рту
- Запоры



Противопоказано
одновременное применение
с нейролептиками

Концентрация прамипексола в плазме крови



АДР продленного действия **МИРАПЕКС ПД**

- **Convenience**

- **Adherence**

- **Compliance**

- Более удобная схема приема ППС для пациента

- Более строгое следование указаниям по приему ППС

- Повышение приверженности к лечению БП

обеспечение
непрерывности дофаминергической стимуляции

Амантадины – **МИДАНТАН, ПК-МЕРЦ**

- Стимулируют высвобождение дофамина из пресинаптических структур
- Тормозят обратный захват дофамина пресинаптическими нейронами
- Оказывают влияние на норадренергические системы ствола мозга
- Повышают чувствительность рецепторов к дофамину и норадреналину
- Обладают н-холинолитической активностью
- Блокируют NMDA-рецепторы, обеспечивая нейропротекцию (антиглутаматный механизм)

Амантадин сульфат в коррекции моторных флуктуаций и дискинезии на поздней стадии БП



Рисунок 3. Уменьшение продолжительности моторных флуктуаций и дискинезий на фоне введения амантадина сульфата (ПК-Мерц) внутривенно капельно (с 1 по 6 сут) и внутрь (с 7 по 20 сут) (Ruzicka et al. (2000). Достоверное уменьшение периода «выключения» на 6-е и 20-е сутки ($p < 0,001$), достоверное уменьшение длительности дискинезий на 20-е сут ($p < 0,05$).

Амантадины

- Уменьшают основные проявления БП (гипокинезия и ригидность) на всех стадиях БП
- Потенцируют эффект леводопы и позволяет уменьшить ее дозу
- Уменьшают выраженность дискинезий, индуцированных леводопой
- Хорошо переносятся при длительном приеме, имеют приемлемый риск без специального наблюдения
- Назначается по **100 мг 2-4 раза в день** с последующей коррекцией, оптимальная суточная доза - **300 мг**
- Имеется инфузионная форма аматадина сульфата

Амантадины для коррекции моторных флюктуаций и дискинезий

- **Амантадина сульфат (ПК-Мерц)** 200 мг (500 мл) внутривенно капельно в течение 3 часов (55-60 капель в мин) 1-2 раза в день – 1-3-6 дней (индивидуально) для коррекции проявлений акинетического криза
- Можно вводить до трех раз в день, максимальная суточная доза 600 мг
- Переход на прием амантадина сульфата внутрь 200-600 мг в сутки

Акинетический криз

- **АКИНЕТИЧЕСКИЙ КРИЗ** — внезапное стойкое усиление гипокинезии и ригидности с развитием обездвиженности и нарушения бульбарных функций (дизартрии и дисфагии), возникающее спонтанно или связанное с прекращением приема, снижением дозы средств, содержащих леводопу, нарушением их всасывания в желудочно-кишечном тракте, развитием интеркуррентной инфекции

Акинетический криз

- ИВЛ, назогастральный зонд
- Амантадина сульфат 200 мг внутривенно капельно 2-3 часа 1-3 раза в сутки 7-14 дней
- Коррекция ВЭБ, АБ, жаропонижающие средства
- Возобновление приема леводопы (при ее предшествующей отмене)
- Коррекция нарушений микроциркуляции, антикоагулянты для профилактики тромбоза глубоких вен
- Профилактика трофических расстройств

