

## SINEMET CR FIRST: РЕЗУЛЬТАТ АНАЛІЗУ ЕФЕКТИВНОСТІ (реферат)

Y. Thomas Hutton, M. D., Ph. D.  
Директор Неврологічного освітнього та дослідницького центру  
Госпіталь Св. Марії, Луббок, Техас, США

*Між лютим 1989 і вереснем 1990 р. дослідники 36 провідних медичних центрів світу розпочали 5-річне вивчення за програмою CR FIRST, в яке залучили 618 пацієнтів з середньою та вираженою стадією хвороби Паркінсона. У дослідженні порівнювали ефективність та переносимість Сінемету CR (50/200) зі стандартним Сінеметом (25/100). Основною метою було з'ясувати, чи може тривала терапія лікувальною формою леводопи/карбідопи контрольованого виділення Сінемет CR затримувати початок клінічно виражених флюктуацій.*

### Характеристика контингенту пацієнтів

Середній вік хворих становив 62 роки, 90% пацієнтів були білої раси. Приблизно 2/3 контингенту становили чоловіки, середній час від встановлення діагнозу хвороби Паркінсона до включення в дослідження CR FIRST дорівнював 2.3 року.

Пацієнти, що вивчались, були помірно інвалідизовані хворобою, 48% з них мали добрий і відмінний стан здоров'я; лише в 5% хворих стан здоров'я відзначали як поганий.

Розподіл пацієнтів за стадіями Hoehn і Yahr був таким: 30% — 1-ша стадія, 48% — 2-га стадія, 21% — 3-тя стадія. Середній показник становив 1.9. Приблизно 36% хворих до залучення в дослідження отримували інші антипаркінсонічні препарати: в основному амантадин (18%), але також селегілін, тригексифенідил, біпериден, орфенадрин, бензотропін і дифенгідрамін.

### Прогрес лікування

62% пацієнтів завершили п'ятирічну програму дослідження; 39% пацієнтів, які отримували стандартний Сінемет, і 38% хворих, які отримували Сінемет CR, припинили дослідження. Цікаво, однак, що мало пацієнтів припинили лікування через побічні дії чи відсутність ефекту: побічні дії спонукали припинити лікування лише 9 і 7% пацієнтів, що приймали відповідно стандартний Сінемет і препарат з контрольованим виділенням; і по 7% у кожній групі припинили лікування через відсутність терапевтичного ефекту.

Біодоступність леводопи в Сінеметі CR складає 70% її біодоступності в стандартному Сінеметі. Оскільки в обох групах пацієнтів початкова доза препаратів складала 2 таблетки на добу, еквівалент леводопи у Сінеметі CR в 1.4 рази перевищував еквівалент леводопи у стандартному Сінеметі. Як і сподівалися, денні дози ліків та частота їх прийому збільшувались в обох групах із ходом дослідження. Однак збільшення і доз і кількості таблеток однозначно було відчутнішим у групі, яка лікувалась стандартним Сінеметом. Ця різниця особливо набувала статистичної достовірності наприкінці дослідження. На п'ятому році дослідження група стандартного Сінемету в середньому приймала 4.3 таблетки на день, тоді як Сінемету CR — 3.6 таблетки на день. В останній рік дослідження середня денна доза леводопи в групах, які отримували Сінемет і Сінемет CR, становила відповідно 426 і 728 мг. Беручи до уваги різни-

цю в біодоступності, відносна доза леводопи наприкінці вивчення була 1.7 для Сінемету CR у порівнянні зі стандартним Сінеметом.

## Параметри оцінки

Через рік від початку лікування в обох групах відзначено певний ступінь поліпшення функціонального стану, порівняно з вихідними даними (шкали NYUPDS, NUDS і UPDRS). Функціональний стан прогресивно погіршувався протягом п'ятирічного періоду і наближався до вихідного рівня наприкінці дослідження. Навіть за таких умов функціональний стан був ліпшим у кожному річному інтервалі в групі, яка отримувала Сінемет CR.

Моторна функція була достовірно ліпшою на 3-ому і 4-ому році лікування у хворих, що отримували Сінемет CR, порівняно з групою, яку лікували Сінеметом.

В обох групах виникнення моторних флюктуацій було приблизно однаковим за частотою (вони з'являлись у 16% хворих). Частота виникнення моторних флюктуацій була значно нижчою за ту, що описувалась у літературі (очікувалось, що на 5-му році 50% пацієнтів матимуть моторні флюктуації).

## Нотінгемський профіль здоров'я

У дослідженнях пацієнтів з хворобою Паркінсона основною кінцевою точкою традиційно вважалось виникнення моторних симптомів. Виходячи з руйнівного впливу прогресування хвороби на якість життя пацієнтів, оцінка факторів щоденної якості життя може бути такою ж важливою мірою ефективності тривалого лікування. Дослідники рідко застосовують інструментальну оцінку якості життя пацієнтів з хворобою Паркінсона. Дизайн дослідження CR FIRST є унікальним завдяки включенню до інструментарію шкали оцінки якості життя NHP.

Шкала NHP містить шість важливих критеріїв (біль, фізична рухливість, сон, емоційна реактивність, енергійність, соціальна ізоляція) і сім областей щоденного життя (професійна діяльність, домашня праця, взаємовідносини, хобі, секс, особисте життя, відпочинок). Порівняння за шкалою NHP було на користь Сінемету CR, причому протягом п'ятирічного дослідження ця перевага сягала статистичної достовірності за шести домінуючими ознаками — біль, емоційні реакції, соціальна ізоляція, сон, енергійність і фізична мобільність. Беручи до уваги тривалість дослідження, важливим було й те, що вимірювання емоційних реакцій та соціальної ізоляції показало статистично достовірне поліпшення на 5-ому році лікування в групі Сінемету CR.

Періодичні переваги Сінемету CR також відзначили при перевірці моторної функції, хоча це поліпшення не зберігалось протягом усього періоду дослідження. Сінемет CR був на висоті й тоді, коли оцінювали області денної активності: ця група хворих мала достовірні зміни в бік поліпшення досліджуваних ознак в інтервалах від 1-го до 4-го року, тоді як в групі Сінемету поліпшення відзначали лише на першому році.

## Висновок

Результати дослідження CR FIRST підтверджують ефективність обох препаратів (Сінемету і Сінемету CR) при тривалому лікуванні хвороби Паркінсона. Проте Сінемет CR має певні переваги відносно підтримання щоденної активності хворих протягом тривалого часу. Цікаво, що незважаючи на моторні флюктуації, користь від призначення Сінемету CR була помітна на 4-му і 5-ому роках. Таким чином, Сінемет CR може давати значну користь у лікуванні хворих з помірною стадією хвороби Паркінсона, поліпшуючи функціональний стан і даючи можливість знизити дозу леводопи.

Підготував **Микола Карбань**

## НОВІ МОЖЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРОБИ ПАРКІНСОНА (коментар)

Хвороба Паркінсона — хронічне прогресуюче нейродегенеративне захворювання ЦНС, що характеризується порушенням переважно рухової сфери у вигляді симптомів гіпокінезії, тремору та м'язової ригідності. У популяції хвороба Паркінсона трапляється з частотою 60—187 на 100.000 населення. Типовий вік маніфестації клінічних симптомів хвороби 45—52 роки, коли відбувається вікове, нерідко значне зниження активності дофамінергічної нігрозстріатної системи.

Дотепер немає радикального етіопатогенетичного лікування цієї тяжкої недуги, однак є значний арсенал засобів, правильне використання яких вельми ефективно перешкоджає прогресуванню хвороби Паркінсона і передчасній інвалідизації хворих. Згідно з сучасними даними, хворобу Паркінсона вважають хворобою нейромедіаторного обміну. Специфічною біохімічною особливістю захворювання є дефіцит дофаміну в базальних гангліях.

З часу опису James Parkinson у 1817 році цієї хвороби було досягнуто надзвичайного прогресу в лікуванні.

Сучасний етап стратегії і тактики лікування хвороби Паркінсона передбачає використання медикаментозних засобів патогенетичної дії, а також профілактику медикаментозних побічних явищ, які виникають у зв'язку з певною токсичністю багатьох препаратів при багаторічному чи довічному їх призначенні. Використання основних класів протипаркінсонічних препаратів сьогодні скеровано на активацію синтезу і виділення дофаміну (препарати, які мають у своєму складі леводопу), посилення дофамінової передачі (агоністи дофаміну), стимуляцію виходу дофаміну з пресинаптичного простору (адаманти, холінолітики), збільшення зворотного захоплення дофаміну і зниження його катаболізму (селективні інгібітори MAO-B) і т. п.

Активація синтезу і виділення дофаміну в мозку досягається систематичним введенням леводопи. Леводопа (L-DOPA) є попередником дофаміну, вона проникає через гемато-енцефалічний бар'єр і в процесі біосинтезу катехоламінів шляхом декарбоксілювання перетворюється в дофамін. У клінічних публікаціях про використання леводопи для лікування хвороби Паркінсона зазначається короткочасний, але чіткий позитивний ефект замісної терапії (Lloyd et al., 1975; Birkmayer, Riederer, 1983; Barbeau, 1986).

Загальновизнано, що леводопа є найефективнішим препаратом для контролю паркінсонічних симптомів. Мета терапії — не повна ліквідація всіх симптомів захворювання, а достатнє поліпшення стану хворих при якомога меншій добовій дозі препарату.

Є дві найважливіші причини, які призводять до відсутності реакції в пацієнтів на леводопу:

— природний перебіг захворювання з поступовим зниженням чутливості дофамінергічних нейронів і їх закінчень;

— розвиток ускладнень як результат довготривалого лікування.

У цьому процесі можуть брати участь збережені дофамінергічні закінчення, відповідальні за перетворення леводопи в дофамін, але не нейрональні клітини. Тим паче, із прогресуванням захворювання здатність перетворювати леводопу в дофамін втрачається, і в результаті розвиваються клінічні побічні явища.

Для поліпшення результатів лікування і зменшення побічних явищ нині використовують комбіновані препарати — синемет і мадопар, в яких леводопа поєднана з інгібіторами дофадекарбоксилази. Ці інгібітори не проникають через гематоенцефалічний бар'єр і тому блоку-

ють перетворення леводопи в дофамін тільки на периферії, посилюючи тим самим церебральні ефекти дофаміну.

Найсуперечливіша проблема лікування хворих на паркінсонізм пов'язана з часом початку замісної терапії в зв'язку з можливими ускладненнями від застосування препаратів, які містять леводопу. (Jankovic 1992; Stern, Koller, 1992). Периферичні побічні ефекти, викликані дофаміновою стимуляцією мозкового центру блювання, який не захищений гематоенцефалітичним бар'єром, включають гастроентеральні симптоми, тахікардію і ортостатичну гіпотензію. Загальні центральні побічні ефекти леводопатерапії включають психотичні ускладнення, дискінезії, які стаються приблизно у 80% хворих після трирічної терапії, клінічну нестабільність, яка відзначається приблизно у 50% хворих після п'ятирічної терапії.

Поступове зниження ефективності лікування хвороби Паркінсона і розвиток численних побічних ефектів можуть свідчити також про виникнення толерантності до дофамінових препаратів (30% хворих) (Hornykiewicz et al., 1988). Вірогідною причиною такого явища можуть бути автоімунні реакції і виникнення антитіл до дофаміну. Є підстави вважати, що при хворобі Паркінсона імуногенні властивості мають вивільнені зі стріатуму природні комплекси дофаміну з синаптосомальними білками й іншими елементами деструкції дофамінергічної ніг'ростріатної системи. (Крижановський і співавт., 1995). Можливо, що виникнення антитіл до дофаміну у хворих на хворобу Паркінсона сприяє розвитку толерантності до препаратів, які містять леводопу. З'ясовано (Маньковський і співавт., 1993; Карабань І. М., 1990), що в одних випадках медикаментозна толерантність розвивається при довготривалому вживанні препарату, в інших — при порівняно короткочасному лікуванні. Деякі хворі мають резистентність до леводопи, яка також, можливо, зумовлена імунологічним зв'язуванням препарату в крові. Тому, вирішуючи питання про призначення препаратів леводопи, доцільно провести попереднє медикаментозне тестування.

Найбільш загальною формою клінічної нестабільності у вигляді т.з. рухових флюктуацій є wearing-off-ефект ("зношування"), який характеризується поверненням паркінсонічних симптомів після коротких (іноді тільки 1—2 години) за тривалістю упорядкованих періодів. Типові викликані леводопою дискінезії — це дискінезії піку дози (Luquin et al., 1992). Вони, як звичайно, складаються з хорееформних стереотипних рухів із залученням голови, тулуба, кінцівок і виникають, коли рівень леводопи в плазмі і в мозку знижується (end-off dose ефект). Клінічно це проявляється больовими флексійними й екстензійними рухами пальців, а також іншими дистонічними рухами. Найпоширенішою формою викликані леводопою дистонії є ранкові або нічні больові корчі стоп.

Питання про зв'язок рухової нестабільності і дискінезій з тривалістю прийому леводопи або тривалістю захворювання є вельми актуальним в практиці лікування хвороби Паркінсона.

Механізми викликаних леводопою дискінезій недостатньо з'ясовано. Оскільки це ускладнення звичайно не виникає у хворих з атиповою, постсинаптичною хворобою Паркінсона, припускають, що у пацієнтів з хворобою Паркінсона воно пов'язане з інтактними або навіть гіперчутливими постсинаптичними рецепторами (Boyce et al., 1990; Luquin et al., 1992). Як одну з причин розвитку ускладнень леводопа-терапії розглядають можливість нейротоксичної дії леводопи відносно збагачених катехоламінами нейробластних клітин. (Mena et al., 1992). Окрім того, в процесі ферментативного і неферментативного окислення дофаміну продукуються такі токсичні речовини, як  $H_2O_2$  та хініни (Olanow, 1996).

Для хворих з руховими флюктуаціями найкориснішою є терапевтична тактика, яка передбачає пролонгування і пом'якшення концентрацій леводопи. Препарат леводопи повільного вивільнення Sinemet CR (фірма Merck, Sharp & Dohme, USA) "пом'якшує" клінічні флюктуації завдяки повільному виділенню леводопи зі спеціальних матриць. Sinemet CR підтримує оптимальний рівень концентрації леводопи в плазмі і, вірогідно, в мозку, що є позитивним у випадку тривалого лікування і запобігання м'язовим дискінезіям типу wearing-off-ефекту (Jankovic et al., 1989; Tolosa, 1996).

Нині Sinemet CR вважають ліпшою формою Сінемету, особливо, якщо леводопа-терапія призначається вперше (Rinne, 1989). Ця рекомендація базується на припущенні, що постій-

ніша активація дофамінергічних рецепторів за допомогою Sinemet CR викликає менші рецепторні зміни і передбачуванішу відповідь, порівняно з пульсуючою або періодичною дофамінергічною стимуляцією звичайним Сінеметом (Sage, Mark, 1992). Sinemet CR складається з 200 мг леводопи і 50 мг карбідопи, на відміну від звичайного Сінемету 25/100 або 25/250, який повністю розчиняється протягом трьох годин. Хоча Sinemet CR треба вживати не так часто, загальна денна доза леводопи виявляється приблизно на 30% вищою і активнішою, ніж в стандартному Сінеметі (Hutton, et al., 1989, 1996).

Доповнюючи пролонгування фази “on” дії, пом’якшуючи wearing-off-відповідь і зменшуючи загальну кількість прийомів таблеток протягом дня, Sinemet CR також сприятливо діє на нестерпну нічну ригідність, що дає можливість хворим краще відпочити вночі і поліпшити моторну активність (Goetz, et al., 1989). Можливі недоліки Sinemet CR порівняно з іншими стандартними препаратами — це слабка відповідь після ранкової дози (відсутність “ранкового поштовху до руху”) і загострення або подовження дискінезій пікової дози. Ці проблеми, проте, можуть бути полегшені раціональним дозуванням, а також поєднанням Sinemet CR зі стандартним Сінеметом. Наприклад, Сінемет 25/100 може використовуватись вранці для забезпечення швидкого зникнення паркінсонічних симптомів, а Sinemet CR протягом дня.

До менш розповсюджених методів тривалої дофамінергічної стимуляції належать: дуоденальна інфузія леводопи, розчини леводопи для прийому всередину, приготовані способом розчинення у воді з аскорбіновою кислотою, інтраназальні впорскування ліпосомальної форми леводопи (Stocchi, et al., 1992; Юрасов і співавт., 1996). Нарешті, в експерименті застосовували леводопу і дофамін, виділені з тканин, а потім інкапсульовані у повільно звільнюючі системи та імплантовані підшкірно або в стріатум з метою пролонгованого транспорту дофаміну в пошкоджену структуру (Aebischer, et al., 1991).

Подальша розробка методів медикаментозної патогенетичної терапії хвороби Паркінсона створить підстави для вирішення важливої загальномедичної проблеми повноцінної реабілітації хворих.

Зав. відділенням екстрапірамідних захворювань  
нервової системи Інституту геронтології  
АМН України, д. м. н. *Ірина Карабань*