Д.В. Захаров, В.А. Михайлов

Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт
им. В.М. Бехтерева

Опыт применения реквипа модутаба в клинической практике

Эффективность агонистов дофаминовых рецепторов (АДР) обусловлена рядом преимуществ. АДР рекомендованы в качестве препаратов выбора в виде монотерапии, а также в комбинации с леводопой с целью усиления эффективности терапии на развернутых стадиях болезни Паркинсона (БП), коррекции моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий. Особый интерес представляют АДР с контролируемым высвобождением. Представлены результаты применения реквипа модутаба при БП, оценены его эффективность при дискинезиях и флуктуациях, а также выраженность побочных эффектов.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, агонисты дофаминовых рецепторов, реквип модутаб.

Контакты: Денис Валерьевич Захаров zaharov_dv@mail.ru

Clinical experience with requip modutab

D.V. Zakharov, V.A. Mikhailov

V.M. Bekhterev Saint Petersburg Psychoneurological Research Institute

The efficacy of dopamine receptor agonists (DRAs) is determined by a number of advantages. DRAs are recommended as the drugs of choice as monotherapy and in combination with levodopa to enhance the efficiency of therapy for extensive-stage Parkinson's disease (PD) and to correct motor fluctuations and drug-induced dyskinesias. Controlled-release DRAs are of particular interest. The results of using requip modutab in PD are presented. Its efficacy in treating dyskinesias and fluctuations and the magnitude of side effects are evaluated.

Key words: Parkinson's disease, dopamine receptor agonists, requip modutab.

Contact: Denis Valeryevich Zakharov zaharov_dv@mail.ru

Агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) используют в клинической практике для лечения болезни Паркинсона (БП) около 40 лет. Широкая распространенность АДР обусловлена рядом преимуществ: прямая стимуляция рецепторного аппарата, отсутствие необходимости в трансформации веществ в условиях дегенерирующего нейрона черной субстанции, а также конкурентного всасывания с аминокислотами пищи в желудочно-кишечном тракте, близкая к физиологической «тоническая» дофаминергическая стимуляция с меньшим риском развития моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий, обусловленная увеличением периода полувыведения [1–21]. Согласно рекомендациям Европейской федерации неврологов и Протоколу ведения пациентов с БП, утвержденному Минздравсоцразвития РФ в 2005 г., АДР являются препаратами выбора для лечения начальных стадий БП в виде монотерапии, а также в комбинации с леводопой с целью усиления эффективности терапии при развернутых стадиях болезни, коррекции моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий.

С учетом современной концепции постоянной дофаминергической стимуляции особый интерес вызывают новые формы неэрголиновых АДР с контролируемым высвобождением. Одной из наиболее перспективных разработок в данной области является создание формы с контролируемым высвобождением — ропинирил 24-часового пролонгированного действия (реквип модутаб).

Пациенты и методы. Эффективность реквипа модутаба в лечении БП изучена у 113 пациентов: 42 пациентов (24 муж-

чины и 18 женщин; средний возраст — $52 \pm 2,8$ года) с ранней стадией БП, 44 пациентов — с поздней стадией; 27 пациентов обследованы для оценки эффективной смены АДР.

В группу с ранней стадией БП включено 20 пациентов с «дебютом заболевания»: длительность БП — 10 ± 4 мес и 1-я степень тяжести по шкале Хена—Яра [22] и 22 пациента с «дебютом терапии»: длительность заболевания — $14 \pm 3,5$ мес, 2-я степень тяжести по шкале Хена—Яра, ранее не получавшие адекватную терапию.

Всем 42 пациентам реквип модутаб назначали в виде монотерапии в стандартном режиме титрования (2 мг/нед). Минимальная доза препарата, при использовании которой отмечена положительная динамика в подгруппе с «дебютом заболевания», составила 4,8 мг, в подгруппе с «дебютом терапии» — $10 (\pm 2)$ мг.

У 44 пациентов с поздней стадией БП (длительность заболевания — 34 ± 8 мес) тяжесть состояния по шкале Хена—Яра составила 3,4 балла. Из них 28 больных (средний возраст — $60 \pm 4,8$ года) составили группу А и 16 (средний возраст — $71 \pm 1,5$ года) — группу В (это пациенты старше 65 лет, которым не рекомендованы АДР в связи с низкой эффективностью и повышенным риском развития психоорганического синдрома).

Для оценки динамики двигательного дефекта использовали часть 3 шкалы UPDRS.

Результаты исследования и их обсуждение. У 42 пациентов с ранней стадией БП отмечено улучшение двигательных функций по шкале UPDRS с 23,5 до 8,6 балла (динамика -

14,9 балла). Эффективность препарата в отношении симптомов классической триады БП была следующей: гипокинезия $\geq$ ригидность $>$ тремор. Зафиксированные побочные эффекты, а также их частота при назначении реквива модутаба у пациентов этой группы приведены в табл. 1.

Побочные явления носили невыраженный характер, отмечались преимущественно в период титрации и достаточно быстро нивелировались (возвращение к предыдущей дозе, прием домперидона при тошноте и т. д.). В целом переносимость препарата в данной группе оценена как хорошая.

В клинической картине у 44 пациентов с поздней стадией БП присутствовали феномен истощения конца дозы ($n=16$), феномен «включения — выключения» ($n=14$), в том числе с болезненными дискинезиями ($n=8$). Кроме коррекции дискинезий, целью назначения реквива модутаба у пациентов данной группы являлось возможное уменьшение суточной дозы L-dopa. При средней дозе L-dopa 425 мг/сут применение реквива модутаба позволило уменьшить дозу на 20% (на 86 мг/сут).

Минимальный терапевтический эффект в группе А отмечен при средней дозе 8,6 мг/сут, в группе В — 10,2 мг/сут; максимальная доза в обеих группах составила 24 мг/сут. На фоне применения реквива модутаба наблюдались регресс экстрапирамидной симптоматики по шкале UPDRS (-6,6 балла), нивелирование феномена истощения конца дозы, сокращение длительности периодов «выключения» за сутки на 1,06 ч. Эффективность препарата в отношении классических симптомов БП, как и у больных с ранними стадиями, распределилась следующим образом: гипокинезия $\geq$ ригидность $>$ тремор. Причем терапевтический эффект в отношении тремора покоя у пожилых пациентов (группа В) расценен как незначительный.

Побочные эффекты реквива модутаба у пациентов с поздними стадиями БП приведены в табл. 2. Как видно из табл. 2, у пациентов старшей возрастной группы (>65 лет) наблюдается возрастание количества побочных эффектов, однако их тяжесть варьирует от легкой до умеренной. Только у 7 (15,9%) больных развитие побочных эффектов привело к отмене препарата. Большая часть отмен препарата связана с развитием стойкого галлюцинаторного синдрома, не всегда проходящего даже при уменьшении дозы, особенно у больных группы В. Наличие осложнений терапии потребовало более длительной титрации с периодическим возвращением к предыдущей дозе препарата.

Таблица 1. Побочные эффекты реквива модутаба у больных с ранней стадией БП ($n=42$)

Симптом	Побочные эффекты	
	количество	выраженность (1–3)
Тошнота	5 (11,9)	1,5
Другие диспепсические расстройства	1 (2,4)	1
Ортостатическая гипотензия	2 (4,8)	1
Нарушения сна/сонливость	0	—
Галлюцинации	0	—
Головная боль	1 (2,4)	2
Головокружение	0	—
Общее недомогание	2 (4,8)	1

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: в скобках — показатели в процентах.

Таблица 2. Побочные эффекты реквива модутаба у больных с поздними стадиями БП ($n=44$)

Симптом	Побочные эффекты		Отмена препарата
	количество	выраженность (1–3)	
Тошнота	5/4 (17,8/25)	1,4	2
Другие диспепсические расстройства	0/3 (0/18,7)	1	0
Ортостатическая гипотензия	4/4 (14,2/25)	1	0
Нарушения сна/сонливость	0	—	—
Галлюцинации	2/6 (7,14/37,5)	2	4
Головная боль	3/1 (11/6,3)	2	0
Головокружение	4/1 (14,2/6,3)	1	0
Общее недомогание	1/2 (3,6/12,6)	1	0
Периферические отеки	1/0 (3,6/0)	2	1
Гиперсексуальность	2/2 (7,14/12,6)	1	0

Примечание. После косой приведена частота побочных эффектов у лиц старше 65 лет.

На основании полученных данных переносимость реквива модутаба оценена как удовлетворительная, но требующая более внимательного наблюдения при увеличении дозы, особенно у лиц пожилого возраста.

Замена одного противопаркинсонического препарата другим — весьма актуальная проблема, особенно когда это связано с побочными эффектами или недостаточной эффективностью. Предложенный [23, 24] метод быстрой замены (на следующий день после ночного перерыва) является безопасным и может иметь ряд преимуществ: отсутствие переходного периода, который нередко сопровождается нарастанием симптомов паркинсонизма; снижение риска возникновения нежелательных явлений, связанных с временным назначением двух АДР. Такой метод является менее затратным и, кроме того, он значительно проще как для врача, так и для пациента. Однако при быстрой смене препарата очень

Таблица 3. Побочные эффекты у больных с ранними стадиями БП при переходе на реквип модутаб после лечения другими АДР ($n=27$)

Симптом	Побочные эффекты количество	выраженность (1–3)
Тошнота (доза 24 мг/сут)	2 (7,4)	2
Другие диспепсические расстройства	0	—
Ортостатическая гипотензия (доза 24 мг/сут)	2 (7,4)	2
Нарушения сна/сонливость	0	—
Галлюцинации	0	—
Головная боль	0	—
Головокружение	0	—
Общее недомогание	2 (7,4)	2

важно перейти на адекватную дозу. По данным литературы, рекомендуется использовать следующие соотношения: ропинирол:прамипексол — 5:1 мг [25], а при переходе с бромокриптина на ропинирол — 5:3; при переходе с бромокриптина на прамипексол — 10:1–1,5; при переходе с бромокриптина на пирибедил — 1:6 [24]. В отечественных руководствах отсутствует сводная таблица эквивалентных доз.

После лечения другими АДР (прамипексол 4,5 мг/сут, пирибедил 150 мг/сут) по разным причинам 27 пациентов были переведены на реквип модутаб. С учетом данных мета-анализов [23–25] и собственного опыта ($n=46$) соотношение доз реквип модутаб:прамипексол составляет 4:1; реквип модутаб:пирибедил — 1:10–12. Однако данные утверждения больше ориентированы на динамику ригидности и гипокинезии и требуют дальнейшего уточнения и подтверждения в двойных слепых рандомизированных исследованиях. При оценке эффективности препаратов в условно-эквивалентных

дозах в отношении тремора покоя с применением треморографа обнаружено следующее распределение: холинолитик > прамипексол > ропинирол > L-dopa >> пирибедил.

Побочные эффекты и их частота при смене терапии и переходе с другого АДР на реквип модутаб у больных с ранними стадиями БП приведены в табл. 3.

При смене терапии развитие побочных эффектов отмечалось только при назначении максимальной дозы 24 мг/сут. Вместе с тем все случаи тошноты купировались 10–14-дневным курсом приема домперидона. При отмене терапии прамипексолом и особенно пирибедилом и назначении реквипа модутаба наблюдалось полное исчезновение эпизодических вечерних зрительных галлюцинаций. Воз-

можно, данный факт объясняется более стабильной дофаминергической стимуляцией в течение дня и некоторым уменьшением стимуляции дофаминовых рецепторов к вечеру. В целом переносимость терапии оценена как хорошая.

Таким образом, реквип модутаб — современный неэрголоиновый АДР с уникальным контролируемым механизмом действия, позволяющий полностью реализовать концепцию постоянной дофаминергической стимуляции. Благодаря однократному приему препарата у больных сохраняется высокая приверженность терапии. Реквип модутаб — высокоэффективный препарат, в большей степени воздействующий на гипокинезию и ригидность, рекомендуется в качестве монотерапии при ранних проявлениях БП, у пациентов с развернутыми стадиями заболевания он уменьшает дискинезии и флуктуации. Реквип модутаб хорошо сочетается с препаратами L-dopa, что позволяет уменьшить их суточную дозу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артемьев Д.В., Обухова А.В. Современные подходы к лечению ранних стадий болезни Паркинсона. Cons med 2008;10(7):89–92.
2. Левин О.С. Агонисты дофаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона. Лечение нервных болезней 2003;4(1):14–7.
3. Нодель М.Р., Артемьев Д.В., Яхно Н.Н. Эффективность дофаминового агониста мирапекса при болезни Паркинсона. Неврол журн 1999;4(6):45–9.
4. Федорова Н.В., Смоленцева И.Г., Левин О.С. Применение агонистов дофаминовых рецепторов при болезни Паркинсона. РМЖ 2000;8(15):643–7.
5. Adler C.H., Sethi K.D., Hauser R.A. et al., for the Ropinirole Study Group. Ropinirole for the treatment of early Parkinson's disease [published correction appears in Neurology 1997;49:1484]. Neurology 1997;49:393–9.
6. Barone P., Bravi D., Bermejo-Pareja F. et al., for the Pergolide Monotherapy Study Group. Pergolide monotherapy in the treatment of early PD. A randomized, controlled study. Neurology 1999;53:573–9.
7. Brunt E.R., Brooks D.J., Korczyn A.D. et al. A six-month multicentre, double-blind, bromocriptine-controlled study of the safety and efficacy of ropinirole in the treatment of patients with Parkinson's disease not optimally controlled by L-dopa. J Neural Transm 2002;109:489–502.
8. Clarke C.E., Deane K.H. Ropinirole versus bromocriptine for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev 2001;1:CD001517.
9. Clarke C.E., Speller J.M. Pergolide versus bromocriptine for levodopa-induced motor complications in Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev 2000;2:CD000236.
10. Guttman M., for the International Pramipexole-Bromocriptine Study Group. Double-blind comparison of pramipexole and bromocriptine treatment with placebo in advanced Parkinson's disease. Neurology 1997;49:1060–5.
11. Hely M.A., Morris J.G., Traficante R. et al. The Sydney Multicentre Study of Parkinson's disease: Progression and mortality at 10 years. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;67:300–7.
12. Inzelberg R., Nisipeanu P., Rabey J.M. et al. Double-blind comparison of cabergoline and bromocriptine in Parkinson's disease patients with motor fluctuations. Neurology 1996;47:785–8.
13. Leberman A.N., Neophytides A., Leibowitz M. et al. Comparative efficacy of pergolide and bromocriptine in patients with advanced Parkinson's disease. Adv Neurol 1983;37:95–108.
14. Lieberman A., Olanow C.W., Sethi K. et al., for the Ropinirole Study Group. A multicenter trial of ropinirole as adjunct treatment for Parkinson's disease [published correction appears in Neurology 1999;52:435]. Neurology 1998;51:1057–62.

15. Montastruc J.L., Rascol O., Senard J.M. et al. A randomised controlled study comparing bromocriptine to which levodopa was later added, with Parkinson's disease: A 5-year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1034–8.
16. Pezzoli G., Martignoni E., Pacchetti C. et al. A crossover, controlled study comparing pergolide with bromocriptine as an adjunct to levodopa for the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 1995;45(Suppl 3):S22–7.
17. Rascol O., Brooks D.J., Dorczyn A.D. et al., for the 056 Study Group. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med* 2000;342:1484–91.
18. Rinne U.K. Early combination of bromocriptine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease: A 5-year follow-up. *Neurology* 1987;37:826–8.
19. Rinne U.K., Bracco F., Chouza C. et al., for the PKDS009 Study Group. Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. Result of a double-blind levodopa controlled trial. *Drugs* 1998;55(Suppl 1):23–30.
20. Thobois S., Delamarre-Damier F., Derkinderen P. Treatment of motor dysfunction in Parkinson's disease: An overview. *Clin Neurol Neurosurg* 2005;107:269–81.
21. Ziegler M., Castro-Caldas A., Del Signore S. et al. Efficacy of priribedil as early combination to levodopa in patients with stable Parkinson's disease: A 6-month, randomized, placebo-controlled study. *Mov Dis* 2003;18:418–25.
22. Hoehn M.M., Yahr M.D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427–42.
23. Goetz C.G., Blasucci L., Stebbins G.T. Switching dopamine agonists in advanced Parkinson's disease: is rapid titration preferable to slow? *Neurology* 1997;52:1227–9.
24. Olanow C.W., Agid Y., Mizuno Y. et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: Current controversies [published correction appears in *Mov Dis* 2005;20:645]. *Mov Dis* 2004;19:997–1005.
25. Horstink M., Tolosa E., Bonuccelli U. et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of joint task force of EFNS and MDS-ES. *Eur J Neurol* 2006;13(11):1186–202.

С. Ю. Анисимова, А.П. Рачин

Кафедра неврологии и психиатрии ФПК и ППС

ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия»

Клинико-психологические особенности детей и подростков с болью в спине

Проведено обследование 292 школьников (41,1% мальчиков и 58,9% девочек) в возрасте 6–17 лет с использованием психометрических методов. Боль в спине диагностирована в 29,1% случаев. Полученные данные позволили выявить определенные характерологические особенности у школьников, страдающих болью в спине.

Ключевые слова: боль в спине у детей и подростков, клиническая картина, особенности личности.

Контакты: Андрей Петрович Рачин andrey-ratchin@mail.ru

The clinical and psychological features of back pain in children and adolescents

S. Yu. Anisimova, A.P. Rachin

Department of Neurology and Psychiatry, Faculty for Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Smolensk State Medical Academy

Two hundred and ninety-two schoolchildren (41.1% boys and 58.9% girls) aged 6–17 years were examined by psychometric methods. Back pain was diagnosed in 29.1% of cases. The findings permitted the detection of certain characterological personality traits in schoolchildren with back pain.

Key words: back pain in children and adolescents, clinical picture, personality traits.

Contact: Andrey Petrovich Rachin andrey-ratchin@mail.ru

Распространенность боли в спине у детей достигает 30–40% [1]. Методы рентгенологической диагностики не рекомендуется использовать для массовых осмотров и динамического наблюдения детей. Б.М. Анселл [2] отмечает, что дети, жалуясь на боль в спине, могут подражать кому-то из взрослых членов семьи, такие жалобы могут быть выражением напряженных отношений между ребенком и родителями, при этом нередко они остаются незамеченными.

Важным методом диагностики боли в спине у детей является исследование эмоционально-личностной сферы. С этой целью используют тесты Ч. Спилберга; комплексный болевой опросник, состоящий из шкал, характеризующих эмоциональные, когнитивные и поведенческие аспекты переживания боли и формирование стратегии по ее пре-

одолению. Для характеристики болевых ощущений применяют визуально-аналоговую шкалу боли (ВАШ), опросник качества жизни, комплексный болевой опросник [3–6].

Для диагностики боли у детей 3–7 лет используют проективные (чаще рисуночные, цветовые) методы. В этом возрасте дети могут сами указывать на боль, выражать ее интенсивность с помощью цвета или рисунка, а также фотографий.

У детей 7 лет и старше уже можно применять числовые, вербальные шкалы, а также ВАШ, а с 7–12 лет благодаря формированию конкретно-операционального мышления при оценке качества и интенсивности боли широко используются ассоциации ребенка с ситуацией боли. Оценка самой боли уже включает не только сенсорные и эмоциональные, но и ситуационные параметры.