

ЛИТЕРАТУРА

1. O'Sullivan S.S., Evans A.H., Lees A.J. Dopamine Dysregulation syndrome: an overview of its epidemiology, mechanism and management. *CNS Drugs* 2009;23(2):157–70.
2. Giovannoni G., O'Sullivan J.D., Terner K. et al. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psych* 2000;68:423–8.
3. Lawrence A.D., Evans A.H., Lees A.J. Compulsive use of dopamine replacement therapy in Parkinson's disease: reward systems gone awry? *Lancet Neurol* 2003;2:595–604.
4. Evans A.H., Lees A.J. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2004;17:393–8.
5. Priebe S. Levodopa dependence: a case report. *Pharmacopsychiatry* 1984;17:109–10.
6. Evans A.H., Katzenschlager R., Pavior D. et al. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Dis* 2004;19:397–405.
7. Nausieda P.A. Sinemet «abusers». *Clin Neuropharmacol* 1985;8:318–27.
8. Serrano-Duenas M. Chronic dopaminergic drug addiction and pathologic gambling in patients with Parkinson's disease: presentation of four cases. *German J Psychiatry* 2002;5:62–6.
9. Muller U., Reuter M., Hermann W., Gertz H.J. Levodopa dependency in Parkinson's disease: case report and review [in German]. *Nervenarzt* 2002;73:887–91.
10. Funkiewiez A., Ardouin C., Krack P. et al. Acute psychotropic effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation and levodopa in Parkinson's disease. *Mov Dis* 2003;18:524–30.
11. Lawrence A.D., Calder A.J., McGowan S.W., Grasby P.M. Selective disruption of the recognition of facial expression of anger. *Neuroreport* 2002;13–4.
12. Berger C., Mehrhoff F.W., Beier K.M., Meinck H.M. Sexual delinquency and Parkinson's disease [in German]. *Nervenarzt* 2003;74:370–5.
13. Jimenez-Jimenez F.J., Sayed Y., Garcia-Soldevilla M.A., Barcenilla B. Possible zoophilia associated with dopaminergic therapy in Parkinson's disease. *Ann Pharmacother* 2002;36:1178–9.
14. Potenza M.N., Steinberg M.A., Skudlarski P. et al. Gambling urges in pathological gambling: a functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:828–36.
15. Voon V. Repetition, repetition, and repetition: Compulsive and punding behaviors in Parkinson's disease. *Mov Dis* 2004;19:367–70.
16. German D.C., Manaye K., Smith W.K. et al. Midbrain dopaminergic cell loss in Parkinson's disease: computer visualization. *Ann Neurol* 1989;26:507–14.
17. Fiorillo C.D., Tobler P.N., Schultz W. Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science* 2003;299:1898–902.
18. Li Y., Kauer J.A. Repeated exposure to amphetamine disrupts dopaminergic modulation of excitatory synaptic plasticity and neurotransmission in nucleus accumbens. *Synapse* 2004;51:1–10.
19. Fuente-Fernandez R., Ruth T.J., Sossi V. et al. Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science* 2001;293:1164–6.
20. Hoehn M.M., Yahr M.D. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology* 1967;17(5):427–42.
21. Weintraub D., Hoops S., Shea J.A. et al. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov Dis* 2009;24(10):1461–7.
22. Plutchik R., van Praag H. The measurement of suicidality, aggressivity and impulsivity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1989;13: S23–S34.
23. Taylor J. A personality scale of manifest anxiety. *J Abnormal Soc Psychol* 1953;48(2):285–90.
24. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959;32:50–5.
25. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. 3Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12(3):189–98.
26. Hobson D.E., Lang A.E., Martin W.R. et al. Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson's disease. *JAMA* 2002;287(4):455–63.
27. Houeto J.L., Mesnage V., Mallet L. et al. Behavioral disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psych* 2002;72(6):701–7.
28. Follet K.A., Weaver F.M., Stern M. et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *New Engl J Med* 2010;362(22):2077–91.
29. Bandini F., Primavera A., Pizzorno M., Cocito L. Using STN DBS and medication reduction as a strategy to treat pathological gambling in Parkinson's disease. *Parkinsons Relat Dis* 2007;13(6):369–71.
30. Lim S.Y., O'Sullivan S.S., Kotschet K. et al. Dopamine dysregulation syndrome, impulsive control disorders and punding after deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2009;16(9):1148–52.

О.С. Левин, В.К. Датијева

Кафедра неврологии РМАПО, Центр экстрапирамидных заболеваний, Москва

Практические аспекты применения ропинирола с длительным высвобождением (реквип модутаб) в лечении болезни Паркинсона

Ропинирол длительного высвобождения — новая лекарственная форма хорошо известного незерголинового агониста D2/D3-дофаминовых рецепторов, в течение многих лет широко применявшегося за рубежом для лечения болезни Паркинсона (БП). Эффективность ропинирола с длительным высвобождением (реквип модутаб) оценивали у 12 пациентов с БП I–II стадии по Хен—Яру, которые ранее не принимали АДР (6 пациентов) либо принимали их, но прекратили прием не позднее чем за 1 мес до включения в исследование (6 пациентов). Возраст больных составил от 38 до 72 лет (в среднем — 65,3±6,4 года), длительность заболевания — от 1 до 4 лет (в среднем — 2,1±1,8 года). 6 пациентов принимали амантадин, 4 — разагилин в фиксированной дозе. Период титрования дозы реквип модутаба — от 4 до 8 нед.

Начальная доза препарата во всех случаях составляла 2 мг/сут. Далее ее увеличивали 1 раз в неделю до достижения оптимального эффекта. Эффективная доза колебалась от 6 до 16 мг/сут (в среднем — 12,1±3,9 мг/сут). Самая частая поддержи-

вающая доза — 12 мг/сут (6 пациентов), у 2 пациентов она достигала 16 мг/сут и у 4 — 8 мг/сут. У 3 (25%) пациентов дозу пришлось снизить в связи с появлением побочного действия. Общая длительность наблюдения — 8 мес. На фоне приема ропинирола средняя оценка по III части UPDRS снизилась с $22,3 \pm 8,9$ до $18,1 \pm 9,2$ балла, оценка по II части UPDRS — с $10,9 \pm 4,3$ до $9,3 \pm 4,6$ балла ($p < 0,05$). По шкале общего клинического впечатления значительное улучшение отмечено у 3 (25%) пациентов, умеренное — у 4 (33%), минимальное — у 2 (17%), изменения отсутствовали у 2 (17%) больных, ухудшение наступило у 1 (8%). Достигнутое улучшение в большинстве случаев стойко сохранялось в течение всего наблюдения. Таким образом, реквип моду таб — эффективное и безопасное средство для лечения ранней стадии БП, которое, с одной стороны, обеспечивает адекватный контроль двигательных нарушений, а с другой, позволяет отсрочить назначение леводопы или ограничиться ее минимальной дозой, что снижает риск развития флуктуаций и дискинезий. Возможность приема препарата 1 раз в день и более удобная схема титрования дозы создают условия для более высокой приверженности лечению и повышения его эффективности.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, ропинирол с длительным высвобождением, лечение, приверженность терапии.

Контакты: Олег Семенович Левин neurolev@mail.ru

Practical aspects of the use of extended-release ropinirole (requip modutab) in the treatment of Parkinson's disease

O.S. Levin, V.K. Datiyeva

Department of Neurology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Center of Extrapyramidal Diseases, Moscow

Extended-release ropinirole is a new formulation of the well-known nonergolinic D2/D3 dopamine receptor agonist (DRAs), which has been widely used to treat Parkinson's disease (PD) in foreign countries for many years. The efficiency of extended-release ropinirole (Requip Modutab) was evaluated in 12 patients with Hoehn–Yahr Stages I–II PD who had not taken DRAs ($n = 6$) or had taken, but stopped their use no later than one month before their inclusion into the study ($n = 6$). The patients' age was 38 to 72 years (mean 65.3 ± 6.4 years); the disease duration was 1 to 4 years (2.1 ± 1.8 years). Six patients received amantadine, 4 had a fixed-dose of rasagiline. The dose titration of Requip Modutab was 4 to 8 weeks.

The starting dose of the drug was 2 mg/day in all the cases. Then it was increased once weekly until the optimal effect was achieved. The effective dose ranged 6 to 16 mg/day (mean 12.1 ± 3.9 mg/day). The most common maintenance dose was 12 mg/day in 6 patients, 16 mg/day in 2, and 8 mg/day in 4. In 3 (25%) patients, the dose had to be decreased because of an adverse reaction. The total follow-up period was 8 months. When ropinirole was used, the average UPDRS (Parts II and III) scores decreased from 22.3 ± 8.9 to 18.1 ± 9.2 and 10.9 ± 4.3 to 9.3 ± 4.6 , respectively ($p < 0.05$). Three (25%), 4 (33%), and 2 (17%) patients showed significant, moderate, and minimal improvement, respectively; 2 (17%) patients had no changes, worsening occurred in 1 (8%) patient.

The achieved improvement was steadily maintained throughout the follow-up. Thus, Requip Modutab is an effective and safe agent for the treatment of early-stage PD, which assures an adequate control of motor disorders, on the one hand, and makes it possible to delay the use of levodopa or to be limited to its minimal dose, on the other hand, reducing the risk of fluctuations and dyskinesias. Once-daily use of the drug and a more convenient dose titration scheme create conditions for higher adherence to treatment and its higher efficiency.

Key words: Parkinson's disease, extended-release ropinirole, treatment, therapy adherence.

Contact: Oleg Semenovitch Levin neurolev@mail.ru

Ропинирол длительного высвобождения — новая лекарственная форма хорошо известного неэрголинового агониста D2/D3-дофаминовых рецепторов, в течение многих лет широко применявшегося за рубежом для лечения болезни Паркинсона (БП). Как и другие агонисты дофаминовых рецепторов (АДР), он может использоваться как на ранней стадии БП (в форме монотерапии или в комбинации с другими противопаркинсоническими средствами), так и на развернутой или поздней стадиях БП (в комбинации с леводопой и другими средствами). Лекарственная форма ропинирола с длительным высвобождением (реквип моду таб) обеспечивает более стабильную концентрацию препарата в крови, более постоянную дофаминергическую стимуляцию базальных ганглиев, улучшение переносимости [1, 2].

Эффективность ропинирола с длительным высвобождением в качестве монотерапии подтверждена в двойном слепом перекрестном исследовании длительностью 36 нед (EASE-PD Monotherapy study), которое продемонстрировало также сопоставимость эффективности равных доз препаратов ропинирола с немедленным и длительным высвобождением. Но при этом степень приверженности лечению при применении пролонгированного

препарата была выше, чем при приеме традиционного препарата (97 против 88%) [2, 3].

Пациенты и методы. Эффективность ропинирола с длительным высвобождением (реквип моду таб) оценивали у 12 пациентов с БП I–II стадии по Хен–Яру, которые ранее не принимали АДР (6 пациентов) либо принимали их, но прекратили прием не позднее чем за 1 мес до включения в исследование (6 пациентов). Возраст больных колебался от 38 до 72 лет (в среднем — $65,3 \pm 6,4$ года), длительность заболевания — от 1 до 4 лет (в среднем — $2,1 \pm 1,8$ года). 6 пациентов принимали амантадин, 4 — разагилин в фиксированной дозе. Период титрования дозы реквипа моду таба составил 4–8 нед.

Результаты исследования. Начальная доза препарата во всех случаях была 2 мг/сут. Далее ее увеличивали 1 раз в неделю до достижения оптимального эффекта. Эффективная доза колебалась от 6 до 16 мг/сут (в среднем — $12,1 \pm 3,9$ мг/сут). Самая частая поддерживающая доза — 12 мг/сут (6 пациентов), у 2 пациентов она достигала 16 мг/сут и у 4 — 8 мг/сут. У 3 (25%) пациентов дозу пришлось снизить в связи с появлением побочного действия. Общая длительность наблюдения — 8 мес. На фоне приема ропинирола средняя оценка по III части

UPDRS снизилась с $22,3 \pm 8,9$ до $18,1 \pm 9,2$ балла, оценка по II части UPDRS — с $10,9 \pm 4,3$ до $9,3 \pm 4,6$ балла ($p < 0,05$). По шкале общего клинического впечатления значительное улучшение отмечено у 3 (25%) пациентов, умеренное — у 4 (33%), минимальное — у 2 (17%), изменения отсутствовали у 2 (17%) больных, ухудшение наступило у 1 (8%).

Достигнутое улучшение в большинстве случаев стойко сохранялось в течение всего периода наблюдения. Тем не менее 4 пациента прекратили принимать реквип модутаб через 3–6 мес после включения в исследование: 2 — в связи с побочными эффектами (тошнота, отеки голени), еще 2 — в связи с недостаточной эффективностью. В 2 случаях к концу 8-го месяца наблюдения пришлось присоединить к терапии малые дозы леводопы. Побочные эффекты возникали у 7 пациентов как в период титрования дозы (у 4), так и на фоне длительного приема ропинирола (у 5).

Обсуждение. Таким образом, реквип модутаб — эффективное и безопасное средство лечения ранней стадии БП, которое, с одной стороны, обеспечивает адекватный контроль двигательных нарушений, а с другой — позволяет отсрочить назначение леводопы или ограничиться ее минимальной дозой, что снижает риск развития флуктуаций и дискинезий.

Возможность приема препарата 1 раз в день и более удобная схема титрования дозы создают условия для более высокой приверженности лечению, что в итоге также способствует повышению его эффективности [4].

Положительное действие ропинирола с длительным высвобождением при моторных флуктуациях было показано в плацебоконтролируемом исследовании EASE-PD Adjunct. Средняя доза ропинирола составила $18,8$ мг/сут. На фоне приема ропинирола с длительным высвобождением продолжительность периода «выключения» снизилась на $2,1$ ч в сутки. Уровень побочных эффектов был умеренным и свидетельствовал о хорошей переносимости препарата в развернутой и поздней стадиях БП [5].

Сопоставление эффективности двух лекарственных форм ропинирола было проведено в исследовании PRE-PARED, которое показало, что число респондеров, отмечавших уменьшение периода «выключения» на $\geq 20\%$, на фоне приема реквипа модутаба было почти в 2 раза больше, чем при использовании препарата с немедленным высвобождением, что можно объяснить более высокой дозой ропинирола, достигаемой при приеме формы с длительным высвобождением ($18,6$ мг/сут против $10,4$ мг/сут) [6].

Пациенты с БП часто страдают от усиления моторных и немоторных проявлений заболевания, условно обозначаемых как «ночные» симптомы и обычно связанных с нарушением сна. Наиболее частые «ночные» симптомы: усиление в ночные и ранние утренние часы проявлений паркинсонизма, вызванное «истощением» эффекта принятой накануне дозы дофаминергических средств, синдром беспокойных ног, боль, никтурия, недержание мочи, нарушения поведения во сне с быстрыми движениями глазных яблок, кошмарные сновидения и др.

Ретроспективный анализ результатов EASE-PD Adjunct показал, что в подгруппе пациентов с нарушением ночного сна отмечено достоверное уменьшение выраженности «ночных» симптомов, оцениваемых с помощью шкалы PDSS, а также улучшение качества сна. Большое значение имело также существенное уменьшение выраженности мо-

торных нарушений при пробуждении (соответственно увеличилась часть пациентов, просыпавшихся утром в состоянии «включения»). Таким образом, применение ропинирола с длительным высвобождением, обеспечивающего контроль заболевания в течение суток, может быть особенно важным при усилении «ночных» симптомов БП [7, 8].

В настоящее время реквип модутаб выпускается в таблетках, которые содержат 2, 4 и 8 мг ропинирола. Таблетки нельзя делить, так как это может привести к ускоренному всасыванию и превышению терапевтического уровня препарата в крови.

Если больной в момент начала приема ропинирола не получает АДР, то во избежание побочного действия препарат назначают путем медленного титрования. Более стабильная концентрация препарата в крови может улучшать его переносимость, что создает возможность упрощения титрования дозы. Хорошая переносимость ропинирола позволяет приблизиться к оптимальной дозе в течение относительно короткого времени.

Лечение начинают с дозы 2 мг 1 раз в день, далее при условии хорошей переносимости каждые 7 дней переходят на следующий уровень дозы до достижения оптимального эффекта, максимально до 24 мг/сут. Из прагматических соображений после достижения дозы 8 мг/сут титрование иногда целесообразно проводить медленнее, так как развитие полного лечебного эффекта может потребовать нескольких недель. Но возможно и сохранение прежней скорости титрования. Рекомендуемая доза для поддерживающей терапии (как на ранней, так и на развернутой или поздней стадиях БП) может колебаться от 4 до 24 мг/сут. Наиболее часто применяемая доза — 12 мг/сут.

В тех случаях, когда ропинирул назначается вместо другого АДР, который в адекватной дозе оказался недостаточно эффективным или плохо переносится, нужно следовать определенным правилам. Возможны три схемы замены одного АДР на другой. Медленная схема — это постепенная отмена одного препарата и последующее титрование дозы второго препарата. Промежуточная схема предполагает разумное наложение времени постепенной отмены первого и титрования дозы второго препарата.

Однако в последние годы чаще используют быструю схему замены препаратов, т. е. одномоментное переключение с одного препарата на эквивалентную дозу другого препарата. Привлекательность данной схемы определяется не только ее простотой, но и отсутствием опасности «провала» в состоянии пациента вследствие ослабления эффективности терапии. Если замену АДР производят из-за его недостаточной эффективности, то следует придерживаться принципа эквивалентности доз, согласно которому 1 мг прамипексола соответствует по эффективности примерно 4 мг ропинирола, 10 мг бромокриптина и 100 мг пирибедила.

В исследовании К.Е. Lyons и Р. Pahwa [9], которые сравнили успешность перевода пациентов с прамипексола (в дозе 2–4,5 мг/сут) на ропинирул длительного высвобождения при разном соотношении доз — 1:3, 1:4 и 1:5, было показано, что наилучшие результаты достигаются при соотношении доз 1:4. Вместе с тем отдельные пациенты могут быть более или менее чувствительны к тем или другим препаратам. В силу этого после перевода на другой препарат часто требуется индивидуальная коррекция дозы, поэтому между врачом и пациентом должна существовать возможность об-

ратной связи. Если замена агонистов проводится из-за плохой переносимости препарата, то новый препарат следует назначить в дозе ниже эквивалентной, а в последующем дозу при необходимости корректируют.

Профиль побочных эффектов у реквипа модутаба тот же, что и у других АДР. Наиболее часто отмечаются дневная сонливость и отеки нижних конечностей, которые выявляются при многолетнем применении примерно у 1/3 больных. Другим важным ограничителем длительного применения АДР являются импульсивно-компульсивные расстрой-

ства [10]. Возникает ли это осложнение одинаково часто при применении АДР с немедленным и длительным высвобождением, остается неясным. Реквип модутаб может оказывать положительное действие на аффективное состояние и выраженность тремора покоя, однако этот эффект препарата также требует дополнительного исследования.

Таким образом, новая лекарственная форма ропинирола с длительным высвобождением (рекви́п модута́б) расширяет возможности индивидуального подбора эффективной противопаркинсонической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М., 2006;256 с.
2. Antonini A., Tolosa E., Mizuno Y. et al. A reassessment of risks and benefits of dopamine agonists in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2009;8:929–37.
3. Hauser R.A., Rascol O., Korczyn A.D. et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov Dis* 2007;22:2409–17.
4. Watts R.L., Lyons K.E., Pahwa R. et al. Onset of dyskinesia with adjunct ropinirole prolonged-release or additional levodopa in early Parkinson's disease. *Mov Dis* 2010;25:858–66.
5. Pahwa R., Stacy M.A., Factor S.A. Ropinirole 24-hour prolonged release: Randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2007;68:1108–15.
6. Stocchi F., Giorgi L., Hunter B. et al. PREPARED: Comparison of Prolonged and Immediate Release Ropinirole in Advanced Parkinson's Disease. *Mov Dis* 2011;doi:10.1002/mds.23498.
7. Голубев В.Л. Лечение болезни Паркинсона в поздней стадии. Пожилой пациент 2010;1(2):3–8.
8. Chaudhuri K.R., Martinez-Martin P., Rolfe K.A. et al. Improvements in nocturnal symptoms with ropinirole prolonged release in patients with advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurology* 2011;doi:10.1111/j.1468–1331.
9. Lyons K.E., Pahwa R. An Open-Label Conversion Study of Pramipexole to Ropinirole Prolonged Release in Parkinson's Disease. *Mov Dis* 2009;24:2121–7.
10. Weintraub D., Koester J., Potenza M.N. et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol* 2010;67:589.

А.М. Долгов, А.Ю. Рябченко

Кафедра неврологии, медицинской генетики ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия»

Клиническое значение основных типов реакций стресс-регулирующих систем организма при ишемическом инсульте

Изучена динамика показателей, отражающих состояние различных звеньев регуляторных систем организма у 125 больных с полушарным ишемическим инсультом (ИИ) путем комплексной оценки состояния гипоталамо-гипофизарных систем и некоторых эндокринных желез. Установлено три типа реакций стресс-регулирующих систем организма: первый — нормергический, второй — гиперергический и третий — дисергический, которые характеризуют адаптивные и дезадаптивные реакции организма при инсульте. Изменения нитроксидаергических механизмов регуляции тонуса сосудов, ограничивающие возможность участия эндотелия сосудистой стенки в адаптационных реакциях организма, прогрессируют по мере утяжеления состояния.

Ключевые слова: ишемический инсульт, стресс-регулирующие системы, аденокортикотропный синдром, соматотропный гормон, тиреотропный гормон, кортизол, инсулин, оксид азота, эндотелиальная дисфункция.

Контакты: Александр Михайлович Долгов amdolgov@eandex.ru

Clinical value of the major types of reactions of the body's stress-regulating systems in ischemic stroke

A.M. Dolgov, A.Yu. Ryabchenko

Department of Neurology, Medical Genetics, Orenburg State Medical Academy

The time course of changes in the parameters reflecting the status of different components of the body's regulatory systems was studied in 125 patients with hemispheric ischemic stroke via comprehensive evaluation of the hypothalamo-pituitary axes and some endocrine glands. There were three types of reactions of the body's stress-regulating systems: 1) normergic; 2) hyperergic; 3) disergic, which characterized adaptive and disadaptive reactions in stroke. The changes in the nitroxydergic mechanisms of vascular