

М.Р. Нодель

Кафедра нервных болезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России

Эффективность агониста дофаминовых рецепторов ротиготина в лечении болезни Паркинсона

Ротиготин — новый неэрготаминовый агонист дофаминовых рецепторов (АДР), выпускается в форме трансдермальной транспортной системы. Представлен обзор клинической эффективности и переносимости трансдермального пластыря ротиготина при болезни Паркинсона (БП). Обсуждаются результаты клинических исследований ротиготина при ранних и поздних стадиях БП. Связанные с препаратом нежелательные явления (НЯ) включают типичные для АДР побочные реакции, которые обычно имеют легкую или умеренную степень выраженности. Наиболее частое НЯ — местные реакции, в большинстве случаев легко или умеренно выраженные. Трансдермальный пластырь ротиготин, применяемый 1 раз в день, эффективен в виде монотерапии ранней стадии БП, а также в комбинации с леводопой при поздних стадиях болезни и неадекватном утреннем контроле двигательных проявлений, несмотря на антипаркинсоническое лечение.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, леводопа, агонисты дофаминовых рецепторов, ротиготин, трансдермальный пластырь, терапия, комплаентность, флуктуации, дискинезии.

Контакты: Марина Романовна Нодель nodell_m@yahoo.com

Для ссылки: Нодель МР. Эффективность агониста дофаминовых рецепторов ротиготина в лечении болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;(3):60–3.

The efficacy of the dopamine agonist Rotigotine in the treatment of Parkinson's disease

M.R. Nodel

Department of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia

Rotigotine is a new, non-ergot dopamine receptor agonist (DRA) formulated as a transdermal drug delivery system. This article reviews the clinical efficacy and tolerability of Rotigotine transdermal patch in Parkinson's disease (PD) and discusses the results of clinical trials of

Rotigotine in early- and late-stage PD. The Rotigotine transdermal patch is efficacious in the treatment of PD. Drug-related adverse events (AEs) include side effects typical for DRA, which are generally mild or moderate in intensity. The most common AEs are local reactions that are mild or moderate. Once-daily administration of the rotigotine transdermal patch is effective in the treatment of patients with early-stage PD as monotherapy and in combination with levodopa in late-stage PD and in inadequate morning motor control despite antiparkinsonian treatment.

Key words: *Parkinson's disease, levodopa, dopamine receptor agonists, rotigotine, transdermal patch, therapy, compliance, fluctuations, dyskinesia.*

Contact: *Marina Romanovna Nodel nodell_m@yahoo.com*

For references: *[Nodel MR. The efficacy of the dopamine agonist Rotigotine in the treatment of Parkinson's disease. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2013;(3):60–3.]*

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2343>

Основным методом лечения болезни Паркинсона (БП) является лекарственная терапия, восполняющая дефицит дофамина в мозге, обусловленный дегенерацией дофамин-продуцирующих нейронов черной субстанции. Наиболее эффективные средства симптоматической терапии БП — препараты, содержащие метаболический предшественник дофамина леводопу. Однако существенными ограничениями терапии являются колебания выраженности симптомов болезни в зависимости от времени начала и окончания действия дозы леводопы (феномен «изнашивания дозы») и дискинезии [1–4]. Эти осложнения отмечаются в среднем у 40–50% больных через 4–6 лет терапии [5].

Один из ведущих патогенетических факторов появления флуктуаций и дискинезий — короткий период полужизни леводопы в плазме крови (около 60–90 мин). Как из-

вестно, после прохождения через гематоэнцефалический барьер леводопа под действием ДОФА-декарбоксилазы метаболизируется в дофамин, который накапливается в везикулах пресинаптических окончаний дофаминовых нейронов. Постепенное уменьшение их количества по мере прогрессирования заболевания приводит к нарушению поддержания запаса дофамина и тесной зависимости его уровня в стриатуме от поступления леводопы, т. е. от колебаний концентрации препарата в плазме крови. Появлению множественных пиков концентрации леводопы в плазме способствуют также факторы, нарушающие абсорбцию препарата: замедление моторики желудка вследствие БП и/или приема леводопы после еды, конкурирующее влияние аминокислот пищи, плохая растворимость стандартных препаратов леводопы. В результате нерегулярного поступления леводопы в

стриатум дофаминовые рецепторы подвергаются кратковременной и интенсивной стимуляции дофамином, преобразованным из леводопы. В экспериментальных работах было показано, что следствием данного пульсирующего режима стимуляции рецепторов являются изменения паттерна импульсации нейронов базальных ганглиев, способствующие формированию флюктуаций и дискинезий [6, 7].

Таким образом, обеспечение режима постоянной стимуляции дофаминергических рецепторов — это главная стратегия профилактики и коррекции двигательных осложнений. В противоположность стандартным короткодействующим препаратам длительные внутривенные инфузии или внутрикшечные введения леводопы сводят к минимуму колебания концентрации препарата в плазме крови, значимо уменьшают флюктуации и дискинезии [6, 8].

Установлено, что на фоне приема агонистов дофаминовых рецепторов (АДР) с длительным периодом полувыведения в плазме крови снижается риск развития флюктуаций и дискинезий по сравнению с назначением леводопы [9]. Коррекции флюктуаций, помимо АДР, способствуют также препараты, уменьшающие катаболизм леводопы, — ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) и моноаминоксидазы (МАО).

Для коррекции симптомов развернутых и особенно поздних стадий БП обычно требуется назначение двух, а иногда и более противопаркинсонических препаратов. При этом пациенты с БП плохо соблюдают режим лечения, особенно при сложных схемах терапии. Так, у 50% пациентов с БП зафиксирован пропуск по крайней мере 1 дозы препаратов в течение недели, а у 20% больных — 3 доз и более. С позиций улучшения качества жизни и повышения комплаентности более целесообразен режим лечения с однократным введением препаратов [10]. Решению данной проблемы способствует, в частности, внедрение в клиническую практику АДР с замедленным высвобождением.

Другим перспективным подходом к терапии симптомов БП, обеспечивающим простоту применения лекарственных средств, их длительный равномерный эффект, отсутствие зависимости биодоступности и эффективности от моторики желудочно-кишечного тракта, приема пищи, а в поздних стадиях и от нарушений глотания, является применение препаратов в форме трансдермальной системы, способствующей постепенному и равномерному всасыванию лекарственного вещества в течение суток. К новым лекарственным формам, внедренным в настоящее время в клиническую практику для лечения БП, относится ротиготин.

Ротиготин принадлежит к АДР — разнородной по химическому составу группе препаратов, эффект которых связан с непосредственной стимуляцией дофаминовых рецепторов. Поскольку препарат является неэрготаминовым производным, при его назначении отсутствует риск развития сосудистого спазма, эритромелалгии, плеврита, легочного или забрюшинного фиброза и других побочных эффектов эрготамина.

Препарат является агонистом всех подтипов (D_1 – D_5) дофаминовых рецепторов стриатума с преимущественным аффинитетом к D_3 - и в меньшей степени к D_2 - и D_1 - подтипам. По селективности в отношении стимуляции основных подтипов D-рецепторов ротиготин близок к дофамину. Ротиготин также действует как антагонист α_2 -адренергических рецепторов и агонист серотонинергических 5-HT_{1A}-рецепторов.

Экспериментальные данные свидетельствуют об отсутствии влияния ротиготина на метаболизм дофамина, однако отмечено его взаимодействие с транспортерами дофамина, что способствует снижению обратного захвата медиатора [10]. Возможно, снижение обратного захвата дофамина дополнительно усиливает терапевтический эффект препарата.

В экспериментах на животных подкожное продолжительное введение препарата уменьшало частоту проявлений 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (МФТП)-индуцированного паркинсонизма по сравнению с индифферентным веществом [11].

Доза препарата пропорциональна размеру пластыря: 2 мг/24 ч — 10 см², 4 мг/24 ч — 20 см², 6 мг/24 ч — 30 см², 8 мг/24 ч — 40 см². Биодоступность ротиготина составляет около 37% и может варьировать, в частности, в зависимости от локализации аппликации пластыря. Однако зависимость клинического эффекта препарата от колебаний биодоступности требует дальнейших уточнений. Снижению биодоступности, а следовательно, и эффективности препарата может способствовать кристаллизация ротиготина внутри пластыря, отмеченная при нарушении температурного режима хранения [10].

Эффективность ротиготина на разных этапах БП была подтверждена в ряде открытых и контролируемых исследований. В многоцентровом исследовании эффективности ротиготина в дозе 6–8 мг/сут в качестве монотерапии в ранних стадиях заболевания выявлено статистически значимое по сравнению с плацебо уменьшение степени тяжести двигательных нарушений, оцененное по унифицированной шкале оценки БП — УШОБП (суммарная оценка по разделам «Повседневная активность» и «Двигательные функции»), в среднем на 5 баллов. Длительность исследования составляла 11 нед, эффект был достигнут на 4-й неделе приема препарата в терапевтической дозе [12]. Сходные данные были получены при проведении более продолжительного 27-недельного исследования. Помимо достоверной положительной динамики показателей УШОБП, на фоне терапии отмечен достоверно большой процент пациентов, у которых достигнут эффект, по сравнению с плацебо [13]. В ходе продолженного наблюдения за пациентами в течение последующих 85 нед констатирована долгосрочная эффективность монотерапии на начальных этапах БП [14]. Таким образом, контролируемые исследования свидетельствуют о достоверном симптоматическом эффекте ротиготина в качестве монотерапии в ранних стадиях БП.

Эффективность ротиготина в развернутых стадиях БП при назначении пациентам, получающим препараты леводопы, у которых отмечался феномен «изнашивания дозы», первоначально была выявлена в открытых исследованиях. Так, в одном из них на фоне применения ротиготина в дозе <16 мг/сут удалось снизить суточную дозу леводопы с 1400 до 400 мг без ухудшения показателей двигательных функций [15]. Большое клиническое значение, безусловно, имеют результаты плацебоконтролируемых и сравнительных исследований. В исследовании PREFER у пациентов, леченных ротиготином, отмечена статистически достоверная по сравнению с группой плацебо динамика показателей тяжести БП по разделам УШОБП «Повседневная активность» (в среднем на 3,1 и 3,2 балла на фоне приема 8 и 12 мг/сут), «Двигательные функции» (на 6,8 и 8,7 балла соответственно) в период оптимального самочувствия («включения») [16].

Показатели динамики повседневной активности и двигательных функций в период «включения» в целом согласуются с данными сравнительного исследования CLEOPATRA, в котором оценивали эффективность ротиготина и другого АДР — прамипексола. В этом исследовании ротиготин назначали в дозе 12 мг/сут. Было отмечено статистически значимое улучшение показателей по шкале качества жизни (PDQ-39) у пациентов с БП. Достоверные изменения по этой шкале касались показателей общей мобильности, повседневной активности и эмоционального состояния. Трансдермальный пластырь ротиготина показал сходную с прамипексолом эффективность в отношении двигательных расстройств [17].

Основным показателем эффективности терапии в развернутых стадиях БП является коррекция проявлений феномена «изнашивания дозы». В двух приведенных выше исследованиях установлено клинически значимое уменьшение периода ограниченной двигательной активности («выключение») с соответствующим достоверным увеличением периода «включения» без усиления дискинезий. В исследовании PREFER значительное уменьшение длительности «выключения» ($\geq 30\%$) было отмечено у 55,1–56,6% пациентов, получавших ротиготин (в группах 8 и 12 мг/сут соответственно) по сравнению с 34,5% пациентов группы плацебо [16]. Результатом исследования CLEOPATRA явилось уменьшение продолжительности «выключения» на $\geq 30\%$ у 59,7; 67 и 35% больных, получавших соответственно ротиготин, прамипексол и плацебо. Период «выключения» уменьшился в среднем на 2,8 и 2,5 ч в день в подгруппах, леченных прамипексолом и ротиготином соответственно, против 0,9 ч в день в группе плацебо [17].

Особенности фармакокинетики препарата — поддержание стабильной концентрации ротиготина в течение суток — способствовали статистически значимому уменьшению частоты ночных симптомов БП и улучшению качества сна. Об этом свидетельствует снижение суммарной оценки по шкале нарушений сна при БП (PDDS) на 4,3 балла у пациентов в исследовании CLEOPATRA [17]. Возможность уменьшения частоты нарушений сна при БП на фоне применения ротиготина также была показана в открытом исследовании N. Giladi и соавт. [18]. Установлено, что в основе клинически значимого положительного влияния ротиготина на показатели ночного сна, вероятно, прежде всего, лежат коррекция двигательных нарушений, от которых зависит его качество (ночная и утренняя акинезия, дистония, крампи), а также уменьшение выраженности никтурии.

Ротиготин может назначаться в комбинации с другими дофаминергическими средствами. Однако традиционно не рекомендуется терапия двумя препаратами одной группы, например АДР, из-за повышенного риска нежелательных явлений (НЯ). Исследована возможность одномоментного перевода пациентов с перорального приема АДР в невысоких или умеренных суточных дозах (ропинирол <9 мг, каберголин <3 мг, прамипексол <2 мг/сут) на ротиготин. Для определения соответствующей дозы ротиготина применяли следующее соотношение доз АДР:ротиготин (в мг): 1:1; 1:2,5 и 1:4 для ропинирола, каберголина, прамипексола соответственно. Возможность одномоментного вечернего перехода с приема другого АДР на ротиготин способствует более быстрому наступлению адекватного терапевтического эффекта. В исследовании

Р.А. Lewitt и соавт. [19] более 80% пациентов не потребовалось дальнейшего повышения дозы ротиготина.

В контролируемых исследованиях была отмечена хорошая переносимость терапии ротиготином. На фоне применения препарата возникали в основном НЯ легкой или умеренной степени тяжести, которые носили транзиторный характер. Анализ переносимости терапии (1083 пациента, объединенные данные плацебоконтролируемых исследований) показал, что общая частота НЯ на фоне приема препарата незначительно превышала частоту их появления у пациентов, получавших плацебо (72% против 56%) [20]. Наиболее частыми НЯ (более 10% случаев) были местные кожные реакции, а также тошнота, головокружение и повышенная дневная сонливость, связанные с дофаминергической стимуляцией. Тошнота и сонливость наблюдались главным образом на этапе титрования дозы [12, 13, 16, 17].

Из серьезных НЯ следует указать на единичные случаи внезапных засыпаний за рулем, отмечаемые у пациентов с БП и на фоне приема других АДР и (реже) препаратов леводопы. В сравнительном исследовании эффективности ротиготина и ропинирола у пациентов, получавших ротиготин, реже встречалась повышенная дневная сонливость (8% против 14% в группе ропинирола и 6% в группе плацебо) [21]. Вопросы самостоятельности феномена внезапных приступообразных засыпаний, его связи с повышенной перманентной сонливостью являются предметом дискуссий. Ряд наблюдений свидетельствует о возникновении большинства приступов засыпаний у пациентов на фоне имеющейся гиперсомнии [22]. Поэтому крайне важно своевременно выявлять повышенную дневную сонливость, особенно у тех пациентов, чья деятельность требует активного внимания.

Согласно клиническим наблюдениям, основной причиной отмены ротиготина (в 1–8% случаев) являются местные кожные реакции [13], которые отмечаются примерно у половины пациентов. Кожные реакции обычно проявляются покраснением, зудом, дерматитом. В большинстве случаев это легко или умеренно выраженные реакции, исчезающие спонтанно без изменения дозы препарата, но необходимо ежедневно менять область аппликации пластыря. При генерализованных, распространяющихся за пределы зоны аппликации и нарастающих в течение нескольких дней кожных изменениях рекомендуется отмена терапии.

Внедрение ротиготина в форме пластыря подтвердило потенциальные преимущества данной лекарственной формы. Так, в продолжительных исследованиях приверженности пациентов терапии ротиготином (≥ 6 мес) зафиксированы высокие показатели комплаентности (более 95%) у пациентов как с ранними, так и с развернутыми стадиями БП. Анкетный опрос показал, что 82% пациентов предпочитают пластырь стандартной таблетированной форме из-за простоты и однократности применения [23].

Перспективность использования ротиготина при БП обусловлена неоспоримыми достоинствами трансдермальной лекарственной формы — возможностью поддержания стабильной концентрации препарата в крови, а следовательно, и более физиологичного режима стимуляции дофаминовых рецепторов. С позиций постоянной дофаминергической стимуляции применение препаратов с длительным эффек-

том в ранних стадиях БП или при начальных проявлениях феномена «изнашивания дозы» должно способствовать снижению риска возникновения или усугубления уже имеющих-ся флюктуаций и дискинезий в развернутых стадиях болезни.

Таким образом, потенциальные возможности ротиго-тина в отношении профилактики развития и увеличения тя-жести имеющихся двигательных нарушений в далеко за-шедших стадиях БП нуждаются в дальнейшем изучении. С учетом доказательной базы симптоматического эффекта ротиго-тин может быть рекомендован в качестве монотера-пии на начальных этапах БП либо в комбинации с препара-тами леводопы и другими дофаминергическими средствами в развернутых стадиях для коррекции двигательных флюк-туаций. Благодаря продолжительной дофаминергической стимуляции на фоне применения ротиго-тина уменьшается тяжесть ночных и утренних симптомов БП, а следователь-но, клинически значимо улучшаются качество ночного сна и самочувствие пациентов в утренние часы.

У пациентов с тяжелыми непредсказуемыми сменами пе-риодов «включения — выключения», в появлении которых ве-душую роль играют нарушения абсорбции леводопы, препарат может иметь приоритет благодаря отсутствию зависимости его эффективности от моторики желудочно-кишечного тракта или приема пищи. Кроме того, назначение ротиго-тина в поздних стадиях БП может способствовать решению ряда терапевтиче-ских проблем у пациентов с гипокинетической дисфагией.

Несомненным преимуществом терапии ротиго-тином является возможность его эффективного применения у па-циентов с низкой комплаентностью, а также у больных, по-вседневная деятельность которых затрудняет соблюдение регулярного приема лекарств.

Эта статья написана автором и представляет его мне-ние и клинический опыт. ООО «ЮСБ Фарма» была предостав-лена возможность прокомментировать эту статью — изме-нения, следующие из комментариев, были внесены, основыва-ясь на научных и редакционных критериях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артемьев ДВ, Голубев ВЛ, Яхно НН. Болезнь Паркинсона. В кн.: Болезни нервной системы. Под ред. Яхно НН. Москва: Медицина; 2005; 2. С. 76–96. [Artem'ev DV, Golubev VL, Yakhno NN. Bolezn' Parkinsona. V kn.: Bolezni nervnoy sistemy. Pod. red. Yakhno NN. Moscow: Meditsina; 2005; 2. P. 76–96.]
2. Голубев ВЛ. Лечение болезни Паркинсона: решенные и нерешенные вопросы. В кн.: Избранные лекции по неврологии. Под ред. Голубева ВЛ. Москва: Эйдос Медиа; 2006. С. 395–421. [Golubev VL. Lechenie bolezni Parkinsona: reshennye i nereshennye voprosy. V kn.: Izbrannye lektsii po nevrologii. Pod red. Golubeva VL. Moskva: Eydos Media; 2006. P. 395–421.]
3. Нодель МР. Леводопа: поиски стандартов для «золотого стандарта». Неврологический журнал. 2010;(3):42–7. [Nodel' MR. Levodopa: poiski standartov dlya «zolotogo standart». Nevrologicheskiy zhurnal. 2010;(3):42–7.]
4. Шток ВН, Федорова НВ. Болезнь Паркинсона. В кн.: Экстрапирамидные расстройства. Под ред. Штока ВН и соавт. Москва: МЕДпресс-информ; 2002. С. 94–122. [Shtok VN, Fedorova NV. Bolezn' Parkinsona. V kn.: Ekstrapiramidnye rasstroystva. Pod red. Shtoka VN i soavt. Moscow: MEDpress-inform; 2002. S. 94–122.]
5. Ahlskog J, Muenter M. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord*. 2001;16(3):448–58. DOI: 10.1002%2Fmds.1090.
6. Brotchie J, Lee J, Venderova K. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2005;112(3):359–91. DOI: 10.1007%2Fs00702-004-0251-7. Epub 2004 Dec 22.
7. Olanow CW. The scientific basis for the current treatment of Parkinson's disease. *Ann Rev Med*. 2004;55:41–60. DOI: 10.1146%2Fannurev.med.55.091902.104422.
8. Stocchi F, Vacca L, Ruggieri S, Olanow SW. Intermittent vs continuous levodopa administration in patient with advanced Parkinson's disease: a clinical and pharmacokinetic study. *Arch. Neurol*. 2005;62(6):905–10.
9. The Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *Parkinson Study Group. JAMA*. 2000;284(15):1931–8.
10. Rascol O, Perez-Lloret S. Rotigotine transdermal delivery for the treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(4):677–91. DOI: 10.1517/14656560902746041.
11. Rose S, Scheller DKA, Bredenbach A et al. Plasma level of rotigotine and the reversal of motor deficits in MPTP-treated primates. *Behav Pharmacol*. 2007;18(2):155–60. DOI: 10.1097%2FFBP.0b013e3280ebb400.
12. The Parkinson Study Group. A controlled trial of rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 2003;60(12):1721–8.
13. Watts RL, Jankovic J, Waters C et al. Randomized, blind, controlled trial of transdermal rotigotine in early Parkinson's disease. *Neurology*. 2007;68(4):272–6. DOI: 10.1212%2F01.wnl.0000252355.79284.22 Epub 2007 Jan 3.
14. Poewe WH, Rascol O, Giladi N et al. Long-term experience with rotigotine transdermal patch. *Eur J Neurol*. 2006;13(Suppl 2):322.
15. Metman VL, Gillespie M, Farmer C et al. Continuous transdermal dopaminergic stimulation in advanced Parkinson's disease. *Clin. Neuropharmacol*. 2001;24(3):163–9.
16. Lewitt PA, Lyons KE, Pahwa R; SP 650 Study Group. Advanced Parkinson's disease treated with rotigotine transdermal system: PREFER study. *Neurology*. 2007;68(16):1262–7.
17. Poewe WH, Rascol O, Quinn N et al. On behalf of the SP515 Investigators. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomized controlled trial. *Lancet Neurol*. 2007;6(6):513–20.
18. Giladi N, Badenhorst F, Boroojerdi B. Effects of rotigotine transdermal patch on early morning and night time motor function in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2007;14(Suppl 1):67.
19. Lewitt PA, Boroojerdi B, Macmahon D et al. Overnight switch from oral dopaminergic agonists to transdermal rotigotine patch in subjects with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 2007;30(5):256–65.
20. Perez-Lloret S, Reya MV, Rattia PL, Rascol O. Rotigotine transdermal patch for the treatment of Parkinson's Disease. *Fundam Clin Pharmacol*. 2013;27(1):81–95. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2012.01028.x. Epub 2012 Feb 9.
21. Giladi N, Boroojerdi B, Korczyn AD et al. Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole. *Mov Disord* 2007;22(16):2398–404. DOI: 10.1002%2Fmds.21741.
22. Brodsky MA, Godbold J, Roth T, Olanow CW. Sleepiness in Parkinson's disease: a controlled study. *Mov Disord*. 2003;18(6):668–72. DOI: 10.1002%2Fmds.10429.
23. Giladi N, Badenhorst F, Boroojerdi B. Patients preference for rotigotine transdermal patch for treatment of Parkinson's disease. Results of a single-arm, prospective, multinational trial. *Eur J Neurol*. 2007;14(Suppl 1):67.