МОЖЛИВОСТІ оптимізації лікування та поліпшення якості життя пацієнтів із хворобою Паркінсона

Хвороба Паркінсона — хронічне нейродегенеративне захворювання з тяжкими моторними й немоторними симптоми. Замісна дофамінова терапія леводопою та агоністами дофамінових рецепторів є «золотим стандартом» лікування, проте з часом розвивається зниження експресії дофаміну, а зменшення біодоступності леводопи може призвести до феномена «виснаження дози». Одним зі шляхів удосконалення терапії є застосування інгібітора катехол-О-метилтрансферази ентакапону. До вашої уваги представлено огляд результатів досліджень ефективності цього препарату, узагальнених S. Habet у статті «The clinical pharmacology of entacapone (Comtan®) from the Food and Drug Administration (FDA) reviewer», які були опуюдіковані у виданні *Int J Neuropsychopharmacol* (2022 Mar 18; pyac021).

Для лікування хвороби Паркінсона препарат леводопу почали застосовувати майже 40 років тому, спочатку — внутрішньовенно, потім — перорально у високих дозах (декілька грамів) (Birkmayer and Hornykiewicz, 1961; Cozias et al., 1967; Carlsson, 2002). Є два основні шляхи метаболізму леводопи: за допомогою дофа-декарбоксилази (ДДК) і катехол-О-метилтрансферази (КОМТ) (Cozias et al., 1967; Axelrod and Tomchick, 1958).

Поєднання ДДК і леводопи помітно збільшило біодоступність останньої та дало змогу зменшити її дозування до 70 %. Проте спостерігалися значні інтер- та інтраіндивідуальні варіації в абсорбції та фармакокінетиці препарату, що спричиняло варіабельність моторної відповіді. Зокрема, після перорального приймання леводопи її пікова концентрація у плазмі крові (Cmax) дуже коливалася.

Хвороба Паркінсона (ХП) — захворювання, пов'язане з віком, яке вражає приблизно 0,1 % населення світу. Захворюваність становить 0,8 % у популяції осіб віком 60–69 років і 2,6 % — серед тих, кому 80–89 років.

Найпоширенішою формою є ідіопатична (як результат дегенерації дофамінергічних нейронів у компактному шарі чорної субстанції); можливі чинники ризику — генетична схильність, заняття сільським господарством, вплив промислових хімічних речовин тощо. Це хронічне прогресуюче нейродегенеративне захворювання, яке характеризується порушеннями здатності організму підтримувати нормальний руховий контроль або позу, а також виконувати цілеспрямовані рухи. Діагноз ґрунтується винятково на клінічних ознаках і симптомах.

Але, як зазначають дослідники, зазвичай вони не проявляються, поки не буде втрачено 70–80 % дофамінергічних нейронів смугастого тіла. Основними ознаками ХП є тремор, брадикінезія та брак або обмеження спонтанних рухів і втрата постуральних рефлексів (Delwaide et al., 1993; Gottwald, 1999).

Патофізіологія захворювання та механізми дії препаратів

Леводопа є найефективнішим препаратом для дофамінергічної замісної терапії пацієнтів із ХП, який вони добре переносять і використовують довше за інші (Fahn et al., 2004).

Ентакапон — селективний і оборотний інгібітор КОМТ, рекомендований для лікування ХП як доповнення до терапії леводопою та карбідопою.

Фізіологічні субстрати КОМТ включають діоксифенілаланін (ДОФА), катехоламіни (дофамін, норадреналін й адреналін) та їх гідроксильовані метаболіти. Коли карбідопа запобігає декарбоксилюванню леводопи, КОМТ стає основним метаболізувальним ферментом для леводопи, каталізуючи її метаболізм до 3-метокси-4-гідрокси-L-фенілаланіну (3-OMD).

І леводопа, і ентакапон швидко всмоктуються та виводяться. Вживання харчових продуктів, багатих на великі нейтральні амінокислоти, може сповільнювати та зменшувати всмоктування леводопи. Коли ДДК блокується, КОМТ компенсує це завдякиз деградації леводопи до 3-OMD на периферії. Власне, ентакапон, не має протипаркінсонічної активності, тому при лікуванні ХП його слід призначати як доповнення до леводопи та інгібітора ДДК периферичної дії, як-от карбідопа. Ентакапон чинить периферичну дію та не проникає через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ). При дозі 200 мг відповідь на препарат є максимальною.

Вказаний препарат швидко всмоктується, Cmax досягається приблизно через годину або менше, біодоступність становить ~ 35 %. Значною мірою він зв'язується з білками плазми (98 %), головним чином з альбуміном, і майже повністю глюкуронізується в печінці. Виводиться препарат переважно нирками, але також через жовчовивідний шлях і піддається кишково-печінковій циркуляції. Поглинання ентакапону, як і леводопи, суттєво варіює в різних осіб, наявна також висока інтраіндивідуальна варіабельність.

Як зазначають дослідники, клінічні ефекти препарату пов'язані лише з периферичним інгібуванням КОМТ (Nutt, 1998; Fahn et al, 2004).

Ентакапон проходить стадію ізомеризації для перетворення з транс-ізомерної форми на цис-ізомерну перед глюкуронізацією, в результаті чого утворюється єдиний активний метаболіт. Дані дослідження продемонстрували фармакокінетичну взаємодію ентакапону лише з небагатьма лікарськими засобами, які мають вплив на ЦНС і зазвичай призначаються при ХП.

Дослідження з клінічної фармакології

Зв'язок між ентакапоном і рівнями леводопи у плазмі незначний або ж зовсім відсутній. Cmax леводопи досягається одночасно з Cmax ентакапону й не збільшується, коли доза останнього зростає від 50 мг до 400 мг.

Іноді рівні леводопи / карбідопи в плазмі крові при застосуванні разом із плацебо вищими, ніж за одночасного їх приймання з ентакапоном, що свідчить не на користь збільшення дозування ентакапону.

Широкий аналіз даних свідчить про брак зв'язку між рівнями ентакапону в плазмі крові та показниками Уніфікованої шкали оцінювання симптомів ХП (UPDRS). Користь є максимальною (показники за UPDRS найнижчі) за концентрації леводопи у плазмі приблизно 1000 нг/мл, що відповідає дозі ентакапону 100 мг. Чіткого зв'язку між показниками щодо дискінезії та рівнями леводопи або ентакапону в плазмі не виявлено.

Як зазначають дослідники, ентакапон сприяє збільшенню добового часу «увімкнення» в середньому на 1–2 год та скороченню часу «вимкнення» у пацієнтів із ХП та руховими флуктуаціями, що уможливлює зменшення добової дози леводопи на 10–30 %. Ці позитивні ефекти зберігаються за тривалого застосування протягом декількох років (Gordin et al., 2004).

Оскільки дофамін не долає ГЕБ, його не можна використовувати як ліки проти ХП. Альтернативний підхід полягає у використанні його проліків — леводопи. Власне, пероральне введення леводопи у високих дозуваннях було ефективним, але супроводжувалося сильною нудотою та гіпотензією (Hornykiewicz, 2001; Carlsson, 2002).

Ідею використання інгібітора КОМТ було запропоновано в 1950-х роках, але на той час бракувало ефективних і безпечних засобів. Сьогодні леводопа залишається найефективнішим препаратом для осіб із ХП; однак її використання пов'язане з низкою проблем, зокрема значущими інтер- та інтраіндивідуальними варіаціями поглинання та метаболізму — Cmax може коливатися до 20 разів після перорального застосування (Nutt et al., 1994; Watkins, 2000).

Можливі пояснення включають нерегулярне спорожнення шлунка, різну моторику шлунково-кишкового тракту, конкуренцію з нейтральними амінокислотами або їхніми транспортерами в кишківнику (і ГЕБ).

Управління з контролю за якістю харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA) на підставі даних досліджень застосування ентакапону сформулювало такі положення:

1. Для характеристики клінічної фармакології та фармакокінетики засобу виконано масштабну програму.
2. Не виявлено жодних змін Cmax або часу її досягнення (Tmax) для леводопи залежно від дози ентакапону. Деякі з побічних ефектів, зокрема дискінезія, більше пов'язані з Cmax, ніж із площею під кривою «концентрація в плазмі — час» (AUC).
3. Зміна дозування ентакапону мала лише незначний вплив (або не впливала) на клінічну відповідь, зокрема на час «увімкнення».

У дослідженні з використанням плацебо, а також 50, 100, 200 і 400 мг ентакапону було встановлено, що доза 200 мг забезпечує оптимальний час «увімкнення»; ефективність щодо рухових показників та дискінезії не різнилася за різних дозувань ентакапону; показники щодо відновлення були більш значущими порівняно з плацебо за використання 200 і 400 мг.

В іншому дослідженні приймання ентакапону в дозі 200 мг разом із леводопою впродовж 4 тижнів сприяло подовженню часу «увімкнення» на 30 хв порівняно з контролем (лише леводопа) або плацебо (леводопа / плацебо).

У літніх і молодих учасників Cmax ентакапону та леводопи (але не AUC) були приблизно порівнянними. Натомість у пацієнтів із порушенням функції печінки Cmax і AUC були подвоєні порівняно зі здоровими учасниками, тож необхідним є коригування дози.

КОМТ розподіляється по різних органах (із найбільшою активністю в печінці та нирках), каталізує перенесення метильної групи S-аденозил-L-метіоніну на фенольну групу субстратів, які містять катехолову структуру. Фізіологічні субстрати КОМТ включають ДОФА, катехоламіни (дофамін, норадреналін та адреналін) та їх гідроксильовані метаболіти. Функцією

КОМТ є елімінація біологічно активних катехолів та деяких інших гідроксильованих метаболітів. За наявності інгібітора декарбоксилази КОМТ стає основним метаболізувальним ферментом для леводопи, каталізуючи метаболізм до 3-OMD у мозку та на периферії.

Вважається, що механізм дії ентакапону полягає в його здатності інгібувати КОМТ і змінювати плазмову фармакокінетику леводопи. Коли ентакапон призначають у поєднанні з леводопою та інгібітором декарбоксилази ароматичних амінокислот, як-от карбідопа, рівні леводопи у плазмі крові є вищими та стійкішими, ніж після введення леводопи та інгібітора декарбоксилази ароматичних амінокислот окремо. Стійкіший рівень леводопи у плазмі (за певної частоти її введення) сприяє постійній дофамінергічній стимуляції мозку та, відповідно, значнішому впливу на ознаки ХП. Проте вищі рівні леводопи призводять також до посилення побічних ефектів, що іноді потребує зниження її дози.

Зважаючи на міжіндивідуальну варіабельність, AUC ентакапону пропорційна дозі (при одноразових введеннях до 800 мг ентакапону із фіксованим дозуванням леводопи / карбідопи); Cmax ентакапону збільшується з дозою.

Така тенденція спостерігається для метаболіту Z-ізомеру ентакапону. Як зазначає S. Habet, Cmax або Tmax леводопи не змінювалися зі зміною дозувань, а даних щодо накопичення препаратів після 10 днів багаторазового дозування бракує.

На його думку, це має клінічне значення, оскільки з дозою змінюється лише експозиція (тобто AUC), а деякі побічні ефекти, зокрема дискінезія, більше пов'язані з Cmax і AUC.

За дозувань ентакапону > 200 мг спостерігалося деяке непропорційне збільшення AUC леводопи з підвищенням дози. Їжа не чинить вплив на абсорбцію та біодоступність препарату.

У разі введення 200 мг ентакапону разом із леводопою та карбідопою AUC леводопи зростає приблизно на 35 %, період її напіввиведення подовжується з 1,3 до 2,4 год, а Cmax та час її досягнення (Tmax 1 год) не змінюються. Ефект настає після першого приймання і зберігається впродовж тривалого лікування.

Максимальний ефект досягається при застосуванні 200 мг ентакапону. Рівні 3-OMD у плазмі помітно та дозозалежно знижуються за одночасного застосування ентакапону з леводопою та карбідопою.

Особливості фармакокінетики та фармакодинаміки ентакапону

Окрім зазначених вище властивостей, інгібітори КОМТ уповільнюють виведення леводопи, подовжуючи період її напіврозпаду і збільшуючи біодоступність. Так, одноразове введення ентакапону подовжує період напіввиведення леводопи на 25–75 % і збільшує її AUC на 25–50 % (Kaakkola, 2000; Gordin et al., 2003, 2004).

На фармакокінетику леводопи під час лікування ентакапоном не мають впливу тяжкість ХП, вік пацієнта, тривалість терапії леводопою, застосування інших протипаркінсонічних препаратів (Kaakkola, 2000).

Ефекти ентакапону помітні вже після введення першої дози та зберігаються протягом тривалого часу (Troconiz та ін., 1998). Коли ентакапон вводять разом із леводопою в 4–5 добових дозах і більше, її середні добові концентрації є вищими, а їхні добові коливання зменшуються на 30–40 % (Nutt et al., 1994).

Застосування ентакапону збільшує біодоступність леводопи приблизно на 30 % при одноразовому прийманні.

Фармакокінетика ентакапону в представників певних груп

Дія ентакапону не залежить від віку пацієнтів. Зокрема, досліджень щодо відмінностей впливу на представників різних статей та етнічних груп не проводили. Одноразове введення 200 мг ентакапону (без одночасного застосування леводопи та інгібіторів ДДК) супроводжувалося підвищенням AUC і Cmax приблизно вдвічі у пацієнтів з алкоголізмом і порушенням функції печінки в анамнезі порівняно зі здоровими особами.

Спостерігалося збільшення екскреції ентакапону із сечею у пацієнтів із порушенням функції печінки, тому для них потрібна корекція дози. Препарат не виводиться нирками, тому корекція дозування за ниркової недостатності не потрібна. Відмінностей фармакокінетики препарату в літніх пацієнтів порівняно з молодшими не виявлено.

Як відомо, лише приблизно 10 % дози ентакапону виводиться із сечею у вигляді вихідної сполуки та кон'югованого глюкуроніду, тож виведення із жовчю є основним шляхом для цього препарату. Тому ентакапон слід застосовувати з обережністю пацієнтам з обструкцією жовчних шляхів. На фармакокінетику ентакапону мають вплив концентрація леводопи та рівні 3-OMD і КОМТ у плазмі.

Оскільки фармакокінетика леводопи та ентакапону достатньо схожа, було розроблено комбінований таблетований препарат, що містить леводопу, карбідопу та ентакапон (препарат Сталево зареєстрований також і в Україні). Його ефективність і безпека є такими самими, як і при прийманні леводопи / карбідопи та ентакапону у формі окремих таблеток. Застосування комбінованого препарату сприяє кращому комплаєнсу та правильному використанню ентакапону, тому він отримав широке визнання.

Результати клінічних досліджень ефективності ентакапону

Як зазначають вчені, у декількох рандомізованих подвійних сліпих дослідженнях із контрольованим плацебо ентакапон (200 мг) застосовували одночасно з леводопою (3–10, здебільшого 4–6 добових доз). Щоденний час «увімкнення» у всіх цих дослідженнях був значуще збільшений (на 0,5–2 год) порівняно з групами плацебо, а час «вимкнення» відповідно зменшився. Зокрема, у пацієнтів, які отримували ентакапон, добову дозу леводопи було зменшено на 10–30 %, переважно

Для пацієнтів із хворобою Паркінсона (ХП) і
феноменом виснаження дози при терапії леводопою

Сталево®

*надійне партнерство з довгостроковою ефективністю**

Почніть Сталево® пацієнтам із ХП при перших ознаках ***феномена виснаження дози****

Єдина терапія леводопою, яка забезпечує
гнучкість дозування за рахунок наявності 4 взаємодоповнюючих дозувань:

50 мг	100 мг	150 мг	200 мг

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ І ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ. НЕ Є РЕКЛАМОЮ. ДЕТАЛЬНУ ІНФОРМАЦІЮ МОЖНА ОТРИМАТИ У МЕДИЧНОГО ПРЕДСТАВНИКА ОРІОН КОРПОРЕЙШН І В ІНСТРУКЦІЇ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

* Brooks DJ, Leinonen M, Kuoppamäki M, Nissinen H. Five-year efficacy and safety of levodopa/DDCI and entacapone in patients with Parkinson's disease. J Neural Transm. 2008 Jun;115(6):843-9.

ОРІОН КОРПОРЕЙШН
Оріонінтіє, 1
02200 Еспоо, Фінляндія
Тел.: +358 10 426 1
Факс: +358 10 426 38 15
www.orionpharma.com

ПРЕДСТАВНИЦТВО В УКРАЇНІ
04116, Київ, вул. Шолуденко 3, офіс 309.
Тел.: + 380 44 230 4721.
Факс: + 380 44 230 4722
email:office@orionpharma.com.ua
www.orionpharma.com.ua

Сталево®
(леводопа, карбідопа та ентакапон) таблетки
Довгострокова ефективність

Р.Н.: UA/17944/01/01, UA/17944/01/02, UA/17944/01/03, UA/17944/01/04

для зменшення ознак дискінезій; поліпшилися також показники щоденної активності та моторики. Проте користь ентакапону припинялася майже відразу після його скасування (Rinne et al., 1998; Holm and Spencer, 1999; Gordin et al., 2004).

У перших двох дослідженнях пацієнти були рандомізовані для отримання плацебо або ентакапону (200 мг), дози якого вводили одночасно з кожною дозою леводопи і карбідопи (до 10 разів на день, у середньому 4–6 доз на день). Подвійна сліпа частина обох досліджень тривала 6 місяців. Фіксували пацієнти у щоденниках час «увімкнення» та «вимкнення» протягом усього дослідження. Вплив на час «увімкнення» не залежав від віку, статі, маси тіла, тяжкості захворювання на початку дослідження, дози леводопи та одночасної терапії агоністами дофаміну чи селегіліном.

Скасування ентакапону без зміни дозування леводопи і карбідопи призводило до значущого посилення флуктуацій порівняно з прийманням плацебо.

Загалом зв'язок між дозуванням ентакапону та клінічними реакціями був незначним або ж його взагалі не було:

- *модифікований загальний показник часу «увімкнення»:* загальна тривалість була на ~ 30 хв більшою при дозах 200 і 400 мг порівняно з контролем (лише леводопа /карбідопа) і плацебо (леводопа /карбідопа з плацебо);
- *середні модифіковані загальні показники рухової активності:* різниці між дозами не було, проте відновлення відбувалося повільніше при дозах 200 і 400 мг порівняно з плацебо;
- *показник щодо дискінезії:* подібно до рухової активності, не виявлено різниці між дозами, проте відновлення відбувалося швидше за приймання плацебо порівняно з дозами 200 і 400 мг.

Використання ентакапону вповільнювало виведення леводопи з плазми та підвищував її AUC, не позначаючись на Cmax або Tmax (Ruottinen and Rinne, 1996a, 1996b, 1996c).

Як відомо, застосування препарату сприяло значущому збільшенню тривалості моторної відповіді на кожну дозу леводопи / інгібітора ДДК, не впливаючи на величину, початок або пікову затримку моторної відповіді. Тривалість дискінезії дещо збільшувалася, але, як зазначають дослідники, її виразність та час початку залишалися практично незмінними (Schacht, 2016).

Z.-M. Yi et al. (2018) отримали докази ефективності, безпеки та економічної ефективності препарату Сталево порівняно з леводопою / інгібітором ДДК, проаналізувавши дані 5693 пацієнтів із ХП: він сприяв поліпшенню показників за шкалою UPDRS II, зменшував моторні ознаки ХП та поліпшував повсякденне функціонування. У зведеному аналізі досліджень III фази за участю 808 пацієнтів продемонстровано багатообіцяючі результати за показниками шкал UPDRS II і III (Kuoppamäki et al., 2014).

M. Öthman et al. (2021) повідомили про перший успішний клінічний досвід застосування кишкового гелю із діючими речовинами леводопа / ентакапон / карбідопа для зменшення моторних флуктуацій у пацієнтів із ХП.

Висновки

Підсумовуючи огляд отриманих даних, S. Habet зазначає, що, попри часті флуктуації клінічної відповіді, леводопа є найефективнішим засобом лікування пацієнтів із ХП.

Ентакапон — потужний специфічний оборотний інгібітор КОМТ, після введення якого AUC і період напівиведення леводопи збільшуються, а Cmax і Tmax зазвичай залишаються без змін. Власне, ентакапон ефективний для лікування пацієнтів із ХП, у яких спостерігається феномен «виснаження дози».

Щоденний час «увімкнення» при 6-місячній терапії ентакапоном (порівняно з прийманням плацебо) збільшувався на 1–1,2 год. Застосування цього препарату уможливлює зменшення середньої добової дози леводопи. Найпоширенішими побічними ефектами його застосування протягом 6–12 місяців є дофамінергічні явища (дискінезія, нудота, діарея, закреп, біль у животі).

Отже, ентакапон є потужним специфічним пероральним інгібітором КОМТ, який можна вводити одночасно з кожною дозою леводопи / інгібітора ДДК (наприклад, карбідопи).

Підготувала ***Наталія Купко***