ТРИКОМПОНЕНТНА ТЕРАПІЯ пацієнтів із хворобою Паркінсона з періодами «вимкнення»

Неврологічні розлади є однією з провідних причин інвалідизації у світі, а старіння населення збільшує тягар нейродегенеративних захворювань, як-от хвороби Паркінсона. Водночас нині зростають можливості сучасного лікування пацієнтів із цим захворюванням, зокрема з періодами «вимкнення». До вашої уваги представлено огляд статті P. Jenner «Stalevo®: a pioneering treatment for OFF periods in Parkinson's disease» видання *Eur J Neurol* (2023; 30 (2): 3–8), у якій висвітлено історію підходів до лікування хвороби Паркінсона, зокрема в ситуаціях, коли вказане захворювання важко контролювати.

Протягом останніх 20 років комбінацію леводопи, інгібітора периферичної дофа-декарбоксилази (ДДК) карбідопи та інгібітора катехол-О-метилтрансферази (КОМТ) ентакапону (під назвою Stalevo®) активно застосовують для лікування феномену «виснаження ефекту дози» (*англ. wearing off*), у пацієнтів із хворобою Паркінсона (ХП). Ця комбінація стала невід'ємною частиною арсеналу лікарських засобів для контролю моторних симптомів на пізніх стадіях захворювання. До 1960-х років ефективні методи симптоматичного лікування ХП були вкрай обмеженими. Ключовим стало дослідження, дані якого засвідчили різке зниження рівня дофаміну в чорній субстанції пацієнтів із ХП (Hornykiewicz, 1966). Шлях до перетворення L-допи (леводопи) на ліки, які нині застосовують для терапії пацієнтів із ХП, не був безперешкодним. Початок застосування препарату, який згодом став основою лікування ХП і «золотим стандартом» терапії, важко назвати легким (Agid et al., 1999; Poewe et al., 2010). Зокрема, первинний скептицизм щодо потенціалу леводопи було подолано завдяки результатам лікування пацієнтів із ХП в умовах реальної клінічної практики. У таблиці представлено фармакокінетичні та фармакодинамічні ефекти застосування леводопи за ХП. Визначення ролі декарбоксилази ароматичних амінокислот (ДДК), моноамінооксидази (МАО) та її ізоформ А та В (МАО-А і МАО-В), а пізніше — КОМТ забезпечило встановлення основних ферментативних шляхів метаболізму леводопи (Fahn, 2015). Розробка інгібіторів ферментів, які можуть бути використані для контролю кожного з цих основних обмінних шляхів, підвищила перспективи використання леводопи. Ці інгібітори стали основними додатковими засобами лікування, що максимізують ефективність леводопи. На думку P. Jenner, важливо зрозуміти, як застосування леводопи у потрійній комбінації узгоджується з концепціями, що пояснюють феномен «виснаження ефекту дози» за ХП та підходи до його усунення.

Феномен «виснаження ефекту дози» та період «вимкнення»

Період «виснаження ефекту дози» та «вимкнення», які отримали назву моторних флуктуацій («off-період»), є одними з найпоширеніших ускладнень за тривалого лікування пацієнтів із ХП. Стандартного визначення терміна періоду «виснаження ефекту дози» наразі не існує. Важливість цього феномену зумовлює те, що він чинить значущий негативний вплив на якість життя майже всіх пацієнтів із ХП. Попри те, що цей період пов'язаний із пізніми стадіями паркінсонізму, часто він проявляється набагато раніше, ніж прийнято вважати, оскільки нерідко недооцінюється та недостатньо лікується (Stocchi et al., 2014).

Завдяки Опитувальнику щодо виснаження ефекту дози можливо виявити ранній період моторних флуктуацій («off-період»), щоб запровадити вчасне терапевтичне втручання для оптимізації лікування (Mizuno, 2019; Wan et al., 2020; Stacy, 2010). Феномен «виснаження ефекту дози» класифікують як період моторної флуктуації («off-період»), який не обмежується лише моторними симптомами ХП, а охоплює немоторні ознаки, як-от погіршення когнітивних функцій (увага, пам'ять, тривожність, пригнічений настрій та апатія). Ці симптоми часто стають першими ознаками «off-періоду» («вимкнення») і найважче піддаються лікуванню. Причина періоду «виснаження ефекту дози» та основні механізми його розвитку досі є предметом дискусії. Власне, класичне пояснення полягає в тому, що на початкових етапах паркінсонізму дофамінергічні нейрони, які збереглися, поглинають і накопичують леводопу / дофамін. Цей «резервуар» захищає стріатум від коливань рівня леводопи, що виникають внаслідок короткого періоду напіврозпаду препарату в плазмі, і сприяє терапевтичній відповіді, яка триває довше, ніж можна було б очікувати. Кількість дофамінергічних терміналів у міру прогресування ХП зменшується і втрачається така «буферна ємність». Терапевтична відповідь

Таблиця. Застосування леводопи за ХП

Переваги	Недоліки
Високоефективний препарат для лікування моторних симптомів у пацієнтів із ХП	Леводопа являє собою проліки, активною речовиною є нейромедіатор дофамін
Необхідний більшості пацієнтів із ХП	Часто потрібні високі дози препарату
Поліпшує якість життя пацієнтів із ХП та рівень виживаності	Погана абсорбція за перорального приймання
Понад 60 років інші препарати не перевершили ефективність леводопи	Активний метаболізм
Поява леводопи сприяла тому, що з'явилися інші «дофамінергічні» препарати	Коротка тривалість ефекту
	Погане проникнення через гематоенцефалічний бар'єр
	Часті побічні явища
	Недостатньо даних щодо токсичності
	Бракує даних контрольованих плацебо клінічних досліджень

Адаптовано згідно з Jenner P. Stalevo®: a pioneering treatment for OFF periods in Parkinsons disease. *Eur J Neurol*. 2023 Nov. Vol. 30, № 2. P. 3–8.

на леводопу стає коротшою, відображаючи коливання її рівнів у плазмі, і відбувається період «виснаження ефекту дози». Ефект леводопи набуває «пульсуючого» характеру, внаслідок цього він уже не компенсує втрату тонічної стимуляції рецепторів дофаміну, спричиненої дегенерацією дофамінергічних нейронів нігростріального шляху. У відповідь на таку «пульсацію» функціонування базальних гангліїв стає більш «аномальним», і це може не тільки погіршити ознаки «off-періоду» («вимкнення»), а й призвести до розвитку дискінезій. Класичний погляд на період «виснаження ефекту дози» як втрату запасу леводопи / дофаміну дає змогу припустити, що це є виключно пресинаптичним явищем, хоча це не так. Використання препаратів — агоністів дофаміну, як-от ропінірол і праміпексол, також може бути пов'язане зі «зношуванням», хоча вони діють через постсинаптичні дофамінергічні механізми (Stocchi et al., 2016).

Період «виснаження ефекту дози» може виникати в експериментальних моделях паркінсонізму без залучення пресинаптичних нервових терміналей, принаймні це явище залишається погано охарактеризованим і дискусійним. Суперечливою є також природа постсинаптичних змін. Малоймовірно, що йдеться про десенсибілізацію постсинаптичних дофамінових рецепторів, оскільки забезпечення більш безперервного введення леводопи чи агоніста дофаміну все ще супроводжується поліпшенням відповіді (Nutt et al., 2000). Припущення, що період «виснаження ефекту дози» пов'язаний зі змінами тривалої відповіді на леводопу, яка є значною на ранніх стадіях ХП, але знижується в міру прогресування захворювання, також лишається спірним питанням.

В експериментальних моделях ХП при застосуванні агоністів дофаміну виразність початкового довготривалого ефекту зменшувалася, але це теж є предметом дискусій і подальших досліджень (Marin and Obeso, 2010; Leta et al., 2019; Beeler et al., 2010). Крім того, на період «виснаження ефекту дози» чинить вплив недофамінергічний компонент, що пояснює поширеність серед пацієнтів із ХП цього феномену, який не усувається навіть за оптимізованого безперервного введення леводопи або агоніста дофаміну за сучасних методів лікування (Leta et al., 2019).

Оптимізація терапії леводопою за феномена «виснаження ефекту дози»

Власне, ознаки періоду «виснаження ефекту дози» можна зменшувати, оптимізуючи постачання леводопи та її концентрацію у плазмі. Одним із рішень, на думку P. Jenner, є поліпшення доставки леводопи до головного мозку пацієнта для компенсації втрати буферного потенціалу з прогресуванням захворювання. Цей підхід потребує відповідного надходження препарату до організму для підтримання його рівня в плазмі протягом триваліших періодів часу неспання. Для цього необхідно виокремити кілька основних принципів і послідовно їх дотримуватися.

По-перше, фармакокінетика леводопи у плазмі не змінюється впродовж перебігу захворювання, якщо тільки не відбувається змін у всмоктуванні препарату, спричинених порушеннями функціонування шлунково-кишкового тракту. Результати досліджень не підтвердили різниці щодо плазмових профілів леводопи у здорових осіб і тих, хто страждає на ХП; пацієнтів із ранніми та пізніми стадіями захворювання; або з тими, хто має моторні ускладнення або період флуктуації («off-період»), та у тих, хто стабільно відповідає на терапію препаратом (Fabbrini et al., 1987). Такі зміни мають фармакодинамічну природу, тож необхідно змінювати реакцію на леводопу на рівні стріатуму.

По-друге, є певна порогова концентрація леводопи в плазмі, нижче якої у пацієнта не відбудеться «on-періоду» («увімкнення»), а вище якої воно буде підтримуватися. Цей поріг змінюється з перебігом захворювання внаслідок втрати запасів леводопи / дофаміну в стріатумі.

Для розв'язання цих проблем необхідно:

1. Поліпшення біодоступності леводопи для швидшого досягнення порогових рівнів препарату, зокрема меншої затримки до «on-періоду» («увімкнення»).
2. Уповільнення процесу зниження рівня леводопи в плазмі, забезпечення тривалішого «on-періоду» («ввімкнення») та меншого «off-періоду»(«вимкнення»).
3. Зменшення амплітуди коливань концентрації леводопи в плазмі крові.

У контексті монотерапії леводопою слід розглянути:

1) збільшення індивідуальних доз леводопи, проте такий підхід супроводжується ризиком більшого діапазону коливань від піку до мінімауму концентрації леводопи в плазмі крові в рівноважному стані (*peak-to-trough fluctuations*);

2) збільшення частоти приймання препарату (фрагментація дозування), але це може призвести до збільшення кількості підйомів і падінь концентрації леводопи в плазмі крові, хоча, можливо, із меншим діапазоном коливань від максимуму до мінімуму;

3) застосування форм леводопи з контрольованим або пролонгованим вивільненням.

Зміна дози та частоти приймання леводопи є частиною ведення більшості пацієнтів із ХП, проте не рішенням проблеми. Розробка форм препарату з контрольованим / пролонгованим вивільненням ускладнена тим, що леводопа всмоктується з обмеженої ділянки (верхнього відділу тонкої кишки) через активне транспортування амінокислот, тоді як всмоктування більшості лікарських засобів відбувається завдяки простої пасивної дифузії вздовж кишківника. Утримання препарату в зоні всмоктування є проблематичним та утруднює розробку його форм із пролонгованим вивільненням. Це може свідчити про необхідність оптимізації доставки леводопи до мозку за допомогою контролю фармакокінетичного профілю леводопи в плазмі та мозку, що можливо досягти за допомогою пригнічення її ферментативного метаболізму.

Оптимізація рівнів леводопи в плазмі та мозку за допомогою інгібування ферментів

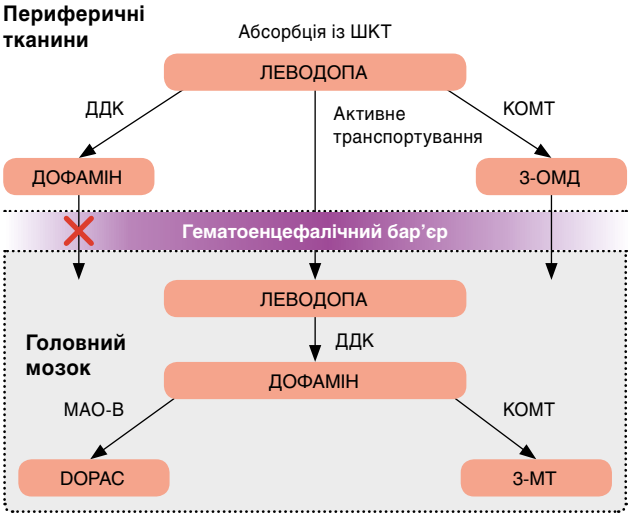
Зокрема, ферментативний метаболізм леводопи та дофаміну в периферичних тканинах і в мозку зумовлює як проблему, так і можливість поліпшити постачання леводопи до мозку і збільшити тривалість ефективної дії кожної дози препарату. Три ключові ферментативні шляхи метаболізму леводопи / дофаміну є основними мішенями для поліпшення фармакокінетичного та фармакодинамічного профілів леводопи.

У периферичних тканинах леводопа широко метаболізується наявними в багатьох тканинах ферментами ДДК та КОМТ: до дофаміну, який не може подолати гематоенцефалічний бар'єр і спричиняє низку небажаних подій, і 3-О-метилдопи (3-ОМД), яка може конкурувати з леводопою в процесі транспортування через гематоенцефалічний бар'єр відповідно. Ці ферменти є основними чинниками, які визначають надходження леводопи до мозку після її всмоктування з травного тракту. Якщо вони працюють без перешкод, близько 1 % будь-якої дози леводопи може бути транспортовано до мозку. Потрапивши до мозку, леводопа перетворюється на дофамін за допомогою ДДК, що й забезпечує очікувану клінічну відповідь. Втім, після втрати високоафінної реабсорбції в пресинаптичних терміналях через прогресуючу нігростріарну дегенерацію тривалість ефекту дофаміну обмежується дією МАО-В на рівні синапсу (рисунок).

Активність ферментів у периферичних тканинах зумовлює кількість леводопи, яка досягає головного мозку. Ферментативне перетворення леводопи на дофамін у мозку пацієнта визначає ступінь терапевтичного ефекту за ХП, а розпад дофаміну під дією ферментів у мозку — тривалість цього ефекту за ХП. Тобто мішені для блокування ферментів — це ДДК у периферичних тканинах, МАО-В у центральній нервовій системі, КОМП у периферичних тканинах та головному мозку.

Інгібування ДДК у периферичних тканинах

Поява леводопи в лікуванні пацієнтів ХП стала успішною, зокрема, завдяки відкриттю селективних інгібіторів ДДК у периферичних тканинах: як карбідопи та бенсеразиду. Інгібітори ДДК уможливили застосування менших доз леводопи, що сприяло зменшенню тяжкості



Примітки: 3-МТ — 3-метилтирозин; 3-ОМД — 3-О-метилдопа; КОМТ — катехол-О-метилтрансфераза; ДДК — дофа-декарбоксилаза; DOPAC — 3,4-дигідроксифенілоцтова кислота; МАО-В — моноамінооксидаза типу В.

Рисунок. Роль інгібіторів ферментів в оптимізації терапії леводопою хвороби Паркінсона

Адаптовано згідно з Jenner P. Stalevo®: a pioneering treatment for OFF periods in Parkinsons disease. *Eur J Neurol*. 2023 Nov. Vol. 30, № 2. P. 3–8.

побічних ефектів, зумовлених периферичною нервовою системою (як-от нудота, блювання та розлади травлення), а також підвищенню її клінічної ефективності, завдяки збільшенню концентрації в плазмі та кількості препарату, що проникає до головного мозку пацієнта (Masood and Jimenez-Shahed, 2023).

Це стало стандартною терапією до такої міри, що багато клініцистів навіть не надають значення тому, що використання леводопи обов'язково передбачає застосування інгібітора ДДК.

Інгібування МАО-В

Інгібітори МАО є допоміжними засоби за терапії леводопою, оскільки вони були введені в клінічну практику після інгібіторів ДДК. Коли леводопа потрапляє до головного мозку, вона метаболізується до дофаміну за участю декарбоксилази, і кількість дофаміну, який при цьому утворюється, визначає клінічну відповідь. У мозку здорової людини цей дофамін діяв би на постсинаптичні дофамінові рецептори в синапсах стріатуму, а тривалість ефекту визначалася б повторним захопленням дофаміну з високою спорідненістю в пресинаптичних терміналях, де він метаболізувався б МАО-А.

Проте за ХП втрата дофамінергічних терміналей перешкоджає цьому процесу, натомість дофамін метаболізується МАО-В у гліальних клітинах, прилеглих до синапсу. Саме цей перехід від МАО-А до МАО-В уможливлює використання селективних інгібіторів МАО-В у пацієнтів із ХП без ризику взаємодії з тираміном, який надходить із їжею (так званого «сирного ефекту», який може призвести до побічних ефектів з боку серцево-судинної системи).

Селективні інгібітори МАО-В широко доступні для використання при ХП. Першим у клінічну практику було введено селегілін, проте через побоювання щодо його метаболізму до похідних амфетаміну препарат було замінено іншим, структурно неспорідненим— разагіліном.

Обидві сполуки є пропаргіламінами і необоротними інгібіторами МАО-В. Для них характерний тривалий час дії, що дає змогу пацієнту приймати раз або двічі на добу. І селегілін, і разагілін широко використовують у поєднанні з леводопою для подовження тривалості її ефекту в пацієнтів з off-періодами («вимкнення»), але обидва також можуть бути засобами монотерапії на ранніх стадіях ХП, оскільки вони підсилюють ефект залишкового ендогенного дофаміну (Fox et al., 2018).

У клінічну практику також було введено оборотний, але довгодіючий інгібітор МАО-В, сафінамід, проте наразі вдалося довести його ефективність лише як допоміжного до леводопи засобу на пізніх стадіях ХП. Проте інгібітори МАО-В міцно «закріпилися» як складова медикаментозного арсеналу для терапії ХП. Сумнівів щодо ефективності інгібіторів МАО-В чи потреби в їх використання (як і щодо інгібіторів ДДК) немає, адже вони є ще одним звичайним доповненням до терапії пацієнтів з off-періодами («вимкнення») за ХП.

Інгібування КОМТ

Застосування селективних інгібіторів МАО-В для пацієнтів з off-періодами («вимкнення»), які отримують леводопу, є абсолютно прийнятною і ефективною стратегією для збільшення тривалості дії дофаміну на синаптичному рівні. Проте для досягнення оптимальної ефективності слід забезпечити надходження якомога більшої кількості леводопи з периферичних тканин із подальшим перетворенням на дофамін. Тому необхідно брати до уваги метаболізм леводопи в периферичних тканинах і ще одну ключову систему ферментів — КОМТ. Це ще один фермент, який взаємодіє зі значною часткою кожної дози леводопи, перетворюючи її на основний метаболіт — 3-ОМД.

На відміну від леводопи, 3-ОМД має тривалий період напіввиведення (12–15 год) і накопичується в плазмі та головному мозку. Чи має 3-ОМД певну біологічну активність, лишається предметом дискусій, але вона потенційно конкурує з леводопою за активне транспортування до головного мозку. Недооцінюється те, що роль КОМТ у метаболізмі леводопи зростає, коли пригнічується декарбоксилазний шлях у периферичних тканинах. За наявності інгібітора декарбоксилази леводопа скеровується до СОМТ і утворення 3-ОМД збільшується; фізіологічні наслідки цього невідомі. Хоча значення КОМТ було визнано на ранніх етапах, розробка інгібіторів КОМТ стала останнім із трьох напрямів блокування ферментів у разі лікування ХП. Початкові спроби розробити ефективні інгібітори не мали успіху. Експериментальним сполукам, як-от пірогалол, трополони та інші (зокрема U-0521), притаманна низька ефективність, коротка тривалість дії, недостатня селективність щодо КОМТ і, насамперед, токсичність, що спричиняла ускладнення з боку печінки або судоми. Лише з появою класу препаратів, відомих як «капони», виникла практична можливість ефективного інгібування КОМТ для лікування ХП.

Одним із ерших препаратів цього класу, схваленого для лікування пацієнтів із ХП, став толкапон, потужний інгібітор КОМТ (як у периферичних тканинах, так і в головному мозку), ефективний за off-періоду («вимкнення»). Через токсичний вплив на печінку в невеликої кількості пацієнтів до інструкції для медичного застосування препарату було додано особливе попередження, що унеможливило його використання як засобу першої лінії (Borges, 2003).

Призначення толкапону може розглядатися для пацієнтів із моторними флуктуаціями (off-періоду), які не реагують на інші інгібітори КОМТ або не переносять їх, проте необхідність в уважному моніторингу функції печінки обмежує його застосування. Згодом з'явився ентакапон, інгібітор КОМТ нового покоління, який є безпечним і ефективним засобом, без токсичного впливу на печінку. Саме він став базовим препаратом цього класу, який широко визнано завдяки одноразовому застосуванню в дозі 200 мг. Ентакапон використовують уже протягом третього десятиліття для лікування паркінсонізму та інших екстрапірамідних розладів. Велика база літератури підтверджує його позицію як засобу першої лінії для лікування пацієнтів з off-періодами («вимкнення»). Додавання ентакапону до карбідопи / леводопи зазвичай допомагає зменшити тривалість off-періоду («вимкнення») на 1,2–3 год і загальну дозу леводопи — на 25 %. Недоліком ентакапону була його коротка тривалість дії, що потребувало введення разом із кожною дозою леводопи; це потенційно позначалось на дотриманні режиму терапії та прихильності пацієнтів.

Ентакапон додають як компонент до препарату потрійної комбінованої форми Stalevo®, що містить леводопу та карбідопу і випускається в різних дозах леводопи / карбідопи (завжди в комбінації з 200 мг ентакапону). Така форма допомагає уникнути «підводних каменів» приймання окремих складових і додаткового навантаження препаратами (із можливим негативним впливом на комплаєнс), адже ентакапон вводиться в належний момент часу незалежно від індивідуальної схеми приймання леводопи. Це важливо, оскільки фармакокінетика ентакапону і леводопи синхронізовані в часі так, що максимальне блокування КОМТ збігається з профілем леводопи в плазмі, що пояснює успіх потрійної комбінації як засобу лікування пацієнтів з off-періодами («вимкнення») і те, чому він став стандартом лікування пацієнтів із ХП у світі.

Відносно пізнє введення інгібіторів КОМТ до схеми лікування пацієнтів із ХП з off-періодами («вимкнення»), пов'язаними з леводопою, відображається на їх позиціонуванні в парадигмі лікування. Тоді як інгібітори периферичної ДДК містяться в усіх препаратах леводопи, які використовують на ранніх або пізніх стадіях захворювання, а інгібітори МАО-В рутинно застосовують як засоби монотерапії на ранніх етапах лікування або для підсилення ефектів леводопи, інгібітори КОМТ «зарезервовані» для лікування пізніх стадій захворювання.

З огляду на значущість КОМТ для метаболізму леводопи і прагнення максимізувати її ефективність та переносимість через зменшення коливань рівнів препарату і дофаміну в плазмі та головному мозку, є вагомі аргументи на користь поєднання інгібіторів ДДК і КОМТ на ранніх етапах лікування пацієнтів із ХП (феномен «виснаження ефекту дози»), і доповнення їх за потреби інгібіторами МАО-В для контролю моторних симптомів і, можливо, інших параметрів (Stocchi and Rabey, 2011; Hattori et al., 2018; Hauser et al., 2017).

Підготувала ***Світлана Соловйова***