

Эффективность и безопасность неэрголиновых агонистов дофаминовых рецепторов в качестве дополнения к леводопе у пациентов с развернутой стадией болезни Паркинсона: сетевой метаанализ

Chen X.-T., Zhang Q., Wen S.-Y. et al. *Eur. J. Neurol.* 2023; 30: 762–733.

Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой второе по распространенности (после болезни Альцгеймера) нейродегенеративное заболевание. Лечение БП, несмотря на социальную значимость данной проблемы и большое число проводимых в мире клинических и фундаментальных исследований, остается лишь симптоматическим. При этом основные сложности ведения пациентов возникают в развернутой стадии БП в связи с развитием леводопа-индуцированных двигательных флуктуаций, разнообразных дискинезий, а также нарастающих функциональных нарушений и их негативного влияния на повседневную активность, самообслуживание и качество жизни пациентов. Поэтому совершенствование существующих схем лечения БП с добавлением к препаратам леводопы (остающейся «золотым стандартом» терапии данного заболевания) дополнительных противопаркинсонических средств и различных корректоров выходит сегодня на первый план. Оптимизация терапии БП особенно актуальна у пациентов пожилого возраста в связи с полиморбидностью и более высоким риском разнообразных нежелательных явлений и побочных эффектов.

На протяжении длительного времени в качестве дополнительной (по отношению к леводопе) терапии у пациентов с развернутой стадией БП применяются агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) неэрголинового ряда. Они не являются производными спорыньи и, следовательно, обладают большей безопасностью по сравнению с эрголиновыми АДР первого поколения. Важная роль неэрголиновых АДР в настоящее время не вызывает сомнений и отражена во всех международных клинических рекомендациях. Однако до сих пор нет убедительных доказательств в пользу преимущественной эффективности одного или другого препарата данного класса у пациентов в развернутой стадии БП.

Чтобы сравнить и ранжировать эффективность, переносимость и безопасность шести широко используемых неэрголиновых АДР (включая стандартные и пролонгированные формы) в качестве дополнения к леводопе в развернутой стадии БП, авторами статьи был проведен сетевой метаанализ. Термином *сетевой метаанализ* определяется особая методология непрямого сопоставления – статистическая модель, объединяющая данные прямых и непрямых сравнений в сеть доказательств (отображаемую

сетевым графиком сравнений), с тем чтобы сделать вывод об относительной эффективности и безопасности нескольких вмешательств (в том числе воздействия нескольких лекарственных препаратов).

В работе был проведен детальный скрининг с поиском информации по следующим базам данных: MEDLINE, Embase, Кокрейновский центральный регистр контролируемых исследований, Китайская Национальная инфраструктура знаний, база данных Wanfang. Были проверены публикации с января 1996 г. по июнь 2022 г. для соответствующих рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Сравнение в рамках сетевого метаанализа было проведено для 6 неэрголиновых АДР, в том числе трансдермального пластыря с ротиготином, ропинирола немедленного высвобождения (IR), ропинирола пролонгированного высвобождения (PR), прамипексола IR, прамипексола пролонгированного действия (ER) и пирибедила.

Суммарно в настоящее исследование были включены 34 РКИ (общее число пациентов – 7868). Общий сетевой график включенных в анализ РКИ показан на рисунке 1.

Статистический анализ ранжирующей кумулятивной кривой (рисунок 2) показал, что препарат ропиниrol PR был ассоциирован с более значительным улучшением по следующим подшкалам Унифицированной рейтинговой шкалы оценки болезни Паркинсона (UPDRS): подшкалой UPDRS-II (активность в повседневной жизни), подшкалой UPDRS-III (двигательные нарушения) и суммой подшкал UPDRS-II + III (ранги 0,811, 0,742 и 0,827, соответственно). Отметим, что именно эти показатели в наибольшей степени определяют функциональности возможности пациентов с БП.

При оценке сокращения суточного общего времени «выключения» прамипексол IR занял первое место (0,979). В то же время, ропиниrol PR занял первое место (0,927) по такому клинически важному для пациентов с БП показателю, как ответ на препарат в режиме «выключения» (этот показатель определялся как доля пациентов с клиническим улучшением $\geq 20\%$).

По данным проведенной оценки переносимости проводимого лечения прамипексол ER занял первое место по общему числу отказов от продолжения терапии, а трансдермальный пластырь с ротиготином – первое место по частоте выявления тех или иных нежелательных явлений (≥ 1 нежелательного явления). Препарат ропиниrol PR при этом анализе показал более высокую переносимость.

Таким образом, проведенный сетевой метаанализ в целом подтвердил высокую эффективность всех шести современных неэрголиновых АДР в качестве дополнения к базовой терапии леводопой у пациентов с развернутой стадией БП. При всестороннем рассмотрении всех вариантов симптоматического лечения лекарственная форма ропиниrol

PR может быть лучшим выбором, чем другие неэрголиновые АДР, для данной достаточно тяжелой и осложненной стадии нейродегенеративного процесса при БП. Сопоставляемые препараты продемонстрировали разные спектры нежелательных явлений в развернутой стадии БП, при этом ропинирул PR характеризовался достаточно благоприятным профилем безопасности.

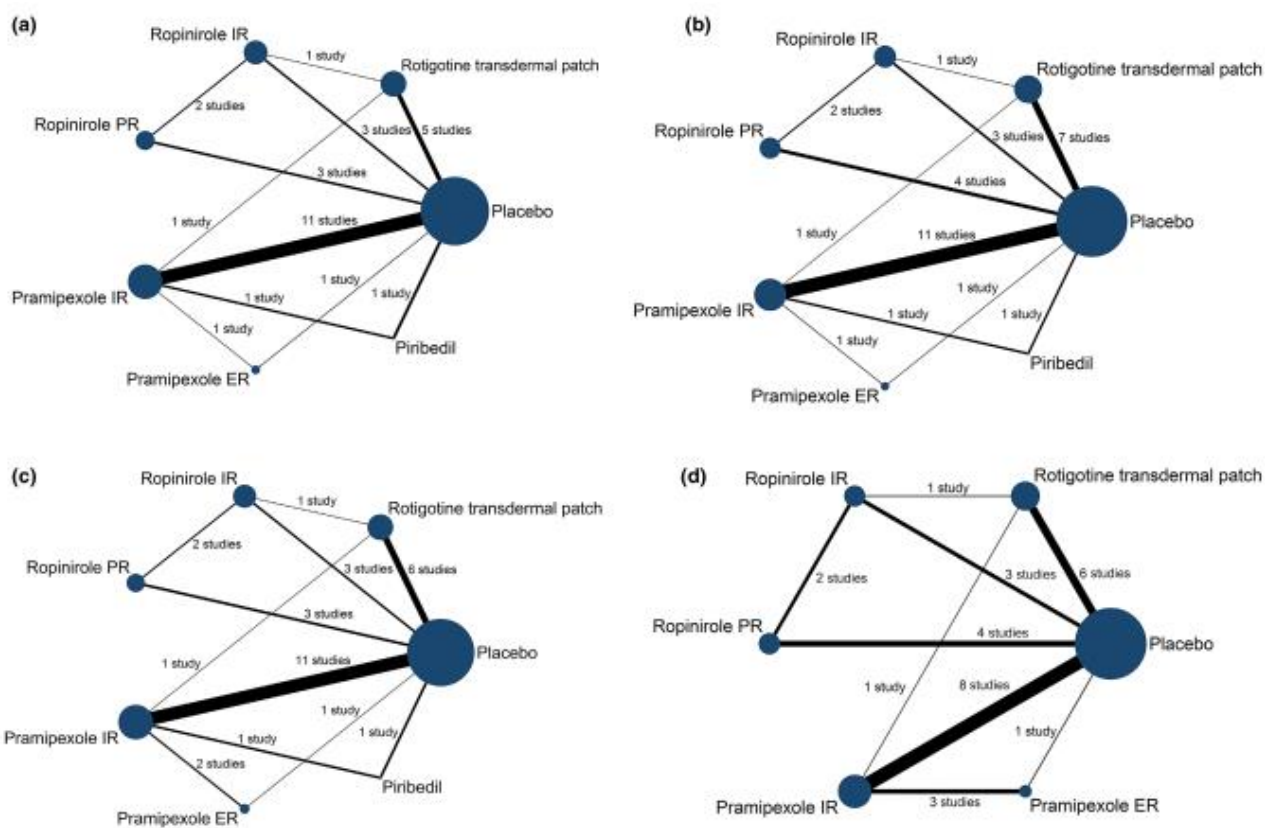


Рисунок 1. Сетевой график включенных исследований.

Каждый узел представляет собой тот или иной вид терапии БП. Узлы «взвешиваются» по количеству исследований; ширина ребер «взвешивается» по стандартным ошибкам; сплошная линия представляет прямое сравнение между двумя препаратами; число между двумя узлами представляет собой количество исследований, участвующих в прямом сравнении. (a) – UPDRS, часть II (UPDRS-II, (b) – UPDRS-III, (c) = UPDRS-II + III, (d) = сокращение времени «выключения».

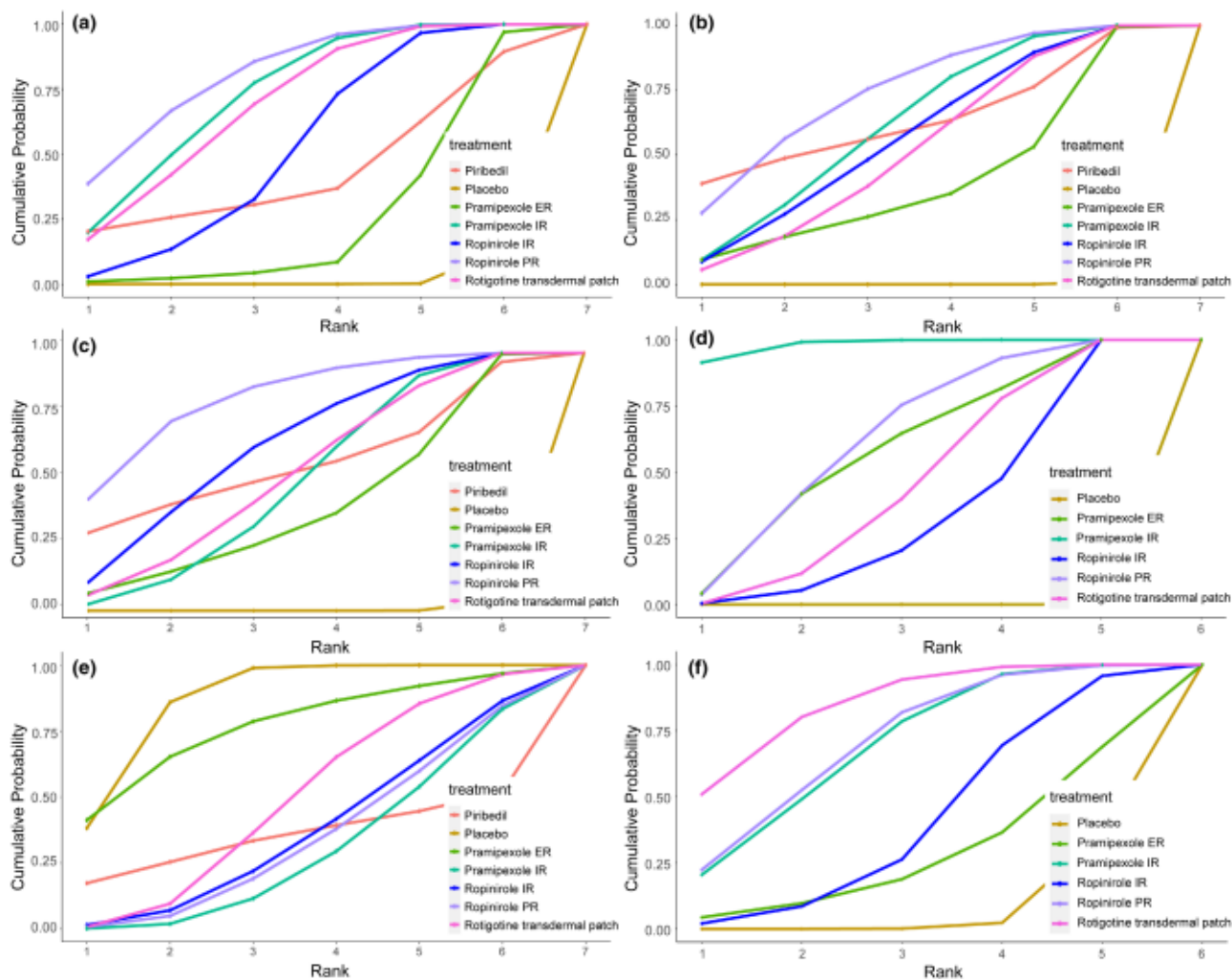


Рисунок 2. Поверхность под кумулятивной ранжирующей кривой для анализируемых конкурирующих вмешательств (лекарственных препаратов) по основным результатам лечения. (a) = UPDRS-II, (b) = UPDRS-III, (c) = UPDRS-II + III, (d) = сокращение времени «выключения», (e) = общее число случаев прекращения терапии, (f) = ≥ 1 неблагоприятного явления на фоне терапии.