

Д.В. Артемьев, к.м.н., кафедра нервных болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова (Россия)

Дофаминергическая терапия поздних стадий болезни Паркинсона

Болезнь Паркинсона (БП) – прогрессирующее заболевание, проявляющееся нарушением двигательных, вегетативных и психических функций. БП является вторым по частоте (после болезни Альцгеймера) нейродегенеративным заболеванием у лиц пожилого возраста.

Распространенность БП в популяции лиц старше 60 лет составляет около 1%, а среди лиц старше 80 лет – более 2%. Средний возраст начала заболевания – 65 лет, основные проявления – гипокинезия (скованность и замедленность движений), мышечная ригидность. Кроме того, уже на ранних стадиях заболевания у большинства пациентов отмечаются умеренные когнитивные нарушения в виде снижения внимания и скорости психических процессов, способности к быстрому переключению между различными заданиями и легкие зрительно-пространственные расстройства. Когнитивные нарушения у пожилых больных нередко достигают степени деменции. Почти у половины больных отмечаются умеренно выраженные депрессия, а также апатия (эмоциональная холодность, безразличие) и ангедония (утрата способности испытывать радость), которые нередко наблюдаются у пациентов даже при отсутствии основных клинических признаков депрессии (тоски, угнетенного настроения). По мере развития заболевания к характерным двигательным расстройствам присоединяется нарушение поддержания равновесия (постуральные нарушения). Появляются вегетативные нарушения в виде ортостатической гипотензии, снижения массы тела, тазовых расстройств. При отсутствии адекватного лечения исходом заболевания является выраженная бытовая и социальная дезадаптация.

В основе БП лежит дегенерация нейронов черной субстанции, синтезирующих дофамин. В результате дефицита дофамина нарушаются восходящие дофаминергические влияния на базальные ганглии, лобные доли, лимбические и стволовые структуры головного мозга. Указанные изменения являются основой для развития как двигательных, так и психических нарушений. В течение 6-8 лет происходит полная утрата дофаминергической функции клеток черной субстанции, что при отсутствии адекватной заместительной терапии может вызывать практически полную обездвиженность пациентов и развитие смертельных осложнений в виде гипостатических и аспирационных пневмоний, тромбоэмболии легочной артерии, восходящих мочевых инфекций, пролежней и сепсиса.

В связи с этим еще 30-40 лет назад, до широкого внедрения дофаминергических препаратов, продолжительность жизни пациентов с БП составляла 8-10 лет. В настоящее время продолжительность жизни при адекватном лечении БП существенно не отличается от средней в популяции, однако качество жизни больных через 6-8 лет заболевания может заметно ухудшаться из-за изменения чувствительности к дофаминергическим препаратам. У большинства пациентов снижается длительность действия разовой дозы (феномен «изнашивания»), появляются резкие колебания в состоянии больного (флуктуации) и насильственные движения (дискинезии). Кроме того, присоединяются дополнительные симптомы, устойчивые к воздействию дофаминергических препаратов. Эти симптомы обусловлены дальнейшим распространением нейродегенеративного процесса и нарастающей дисфункцией серотонинергических, норадренергических и холинергических систем.

Лечение поздних стадий БП заключается прежде всего в наиболее физиологичном восполнении дефицита дофамина, рациональном предупреждении и коррекции почти неизбежных побочных эффектов

терапии, а также в симптоматическом воздействии на различные проявления заболевания.

Агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) представляют собой разнородную по химическому составу группу препаратов, эффект которых связан с непосредственной стимуляцией дофаминовых рецепторов. Взаимодействие с рецепторами обеспечивается встроенной частью молекулярной структуры препаратов, сходной с дофамином. На поздних стадиях заболевания АДР обычно применяются в комбинации с препаратами леводопы для повышения их эффективности, а также в целях коррекции двигательных флуктуаций и дискинезий.

Прамипексол в лечении БП

Современный АДР прамипексол значительно уменьшает тяжесть двигательных нарушений на любых стадиях БП, что продемонстрировано в многочисленных исследованиях, проведенных в соответствии с принципами доказательной медицины. Следует подчеркнуть, что эффективность препарата не снижается у пациентов старше 70 лет, хотя риск развития побочных эффектов с возрастом повышается. Выраженное положительное воздействие на тремор выгодно отличает прамипексол (Мирапекс, «Берингер Ингельхайм») от большинства противопаркинсонических средств и позволяет успешно применять данный препарат при дрожательной форме заболевания, а также при треморе, устойчивом к другим препаратам.

В двойном слепом контролируемом плацебо исследовании проводилось сравнительное изучение влияния на тремор у больных БП терапии одной леводопой и комбинацией леводопы и прамипексола (Мирапекса). При добавлении Мирапекса к препаратам леводопы в группе пациентов, получающих комбинированную терапию, регресс тремора был более выраженным (на 65%) по сравнению с таковым при назначении только леводопы (35%).

Мирапекс обладает хорошими фармакокинетическими свойствами. Препарат быстро всасывается (эффект наступает примерно через 30 мин, максимальная его концентрация достигается приблизительно через 2 ч после приема), причем полнота абсорбции не зависит от наличия пищи в желудке. Биодоступность превышает 90%, что указывает на хорошее всасывание в кишечнике и незначительное разрушение до достижения системного кровотока. Мирапекс не метаболизируется ферментами печени, а выделяется в неизменном виде почками (то есть терапия не требует мониторинга функции печени). Прамипексол также обладает существенным преимуществом перед АДР I поколения – производными эрготамина (бромокриптином, перголидом, каберголином). Поскольку препарат является неэрготиновым производным, при его назначении практически отсутствует риск развития язвенной болезни желудка, сосудистого спазма, эритромелалгии, плеврита, легочного или забрюшинного фиброза и других побочных действий эрготамина.

Исследования эффективности прамипексола (Мирапекса) на поздних стадиях БП показали достоверное улучшение двигательных функций и показателей повседневной активности пациентов как в фазе хорошего самочувствия («включения»), так и в периоды ограниченной двигательной активности («выключения»). При этом отмечается увеличение продолжительности

периода «включения» и уменьшения тяжести периода «выключения». Коррекция двигательных флуктуаций обеспечивается продолжительным эффектом препарата (период полувыведения составляет 8-12 ч). Препарат эффективен в отношении как феномена «изнашивания», так и тяжелых непредсказуемых флуктуаций (синдрома «включения-выключения»). Для оценки динамики двигательных флуктуаций на фоне терапии целесообразно предложить пациенту заполнять дневник, в котором бы отмечались часы хорошего и плохого самочувствия (периоды «включения» и «выключения»), а также лекарственные дискинезии. Назначение прамипексола позволяет также минимизировать ночную гипокинезию. Параллельно с уменьшением длительности периода «выключения» на фоне лечения отмечается сокращение продолжительности и уменьшение тяжести дистонии (дистонии дневных периодов «выключения», ночной дистонии, дистонии раннего утра).

Наряду с этим назначение прамипексола может способствовать усилению дискинезий периода «включения», особенно дискинезий «лечебного плато». В этом случае первым шагом является снижение дозы прамипексола на 0,75 мг/сут, затем через 5-7 дней после уменьшения дискинезий возвращаются к исходной дозе. Если при этом дискинезии появились вновь, постепенно и осторожно уменьшают суточную дозу леводопы (по 50-100 мг в 3-5 дней). В случаях, когда снижение дозы леводопы повлекло заметное нарастание тяжести симптомов паркинсонизма, требуется многоступенчатая совместная коррекция доз леводопы и прамипексола, которая производится путем поочередного уменьшения/повышения доз каждого препарата с оценкой самочувствия больного через 3-7 дней изменения режима приема лекарственных средств. В ряде случаев совместная коррекция доз обеспечивает не полное нивелирование нежелательных явлений, а лишь компромисс между терапевтическими и побочными эффектами терапии. В резистентных случаях возможно осторожное назначение антидискинетических препаратов (амантадина сульфата, клоназепам, клозапина).

Комбинированная терапия препаратами леводопы и АДР способствует меньшему риску развития двигательных флуктуаций и дискинезий, поэтому дополнительное назначение Мирапекса оправдано и в случаях стабильного ответа на препараты леводопы. При этом иногда можно достичь снижения дозы этого препарата на 10-25%. Если дофаминергические побочные эффекты (тошнота, рвота, ортостатическая гипотензия, дискинезии) отсутствуют, не следует уменьшать дозу леводопы раньше достижения терапевтической дозы прамипексола, поскольку это может привести к нарастанию тяжести симптомов паркинсонизма. Снижать суточную дозу леводопы следует постепенно (по 50 мг в 3-5 дней). Сокращение приема препарата оправдано в первую очередь при приеме высоких для ранних стадий БП суточных доз (более 750 мг/сут) или в случае появления/усиления дофаминергических побочных эффектов. Если дофаминергические побочные эффекты терапии отсутствуют, дозу леводопы снижать нецелесообразно (либо необходимо производить с большой осторожностью) во избежание нарастания тяжести симптомов паркинсонизма.

БП и депрессия

Депрессия при БП встречается в 40-70% случаев, значительно ухудшает качество жизни и повседневную активность больных, снижает эффективность терапии и отягощает течение заболевания. Основными ее



Д.В. Артемьев

причинами при БП являются общие с заболеванием биохимические субстраты (уменьшение синтеза дофамина, норадреналина, серотонина), а также психологическая реакция больного на наличие прогрессирующего неизлечимого заболевания. Депрессия может оказывать более выраженное воздействие на качество жизни больных, чем двигательные нарушения, и нередко бывает причиной кажущейся неэффективности противопаркинсонических средств. Депрессия при БП не зависит от степени тяжести заболевания, чаще встречается у более молодых больных с акинетико-ригидной формой заболевания. Кроме того, она является фактором риска развития когнитивных нарушений на более поздних стадиях БП.

Благодаря селективной стимуляции D3-рецепторов в лимбической системе прамипексол уменьшает степень депрессивного синдрома. Двойное слепое плацебо контролируемое исследование по изучению эффективности Мирапекса при лечении большой депрессии у психиатрических больных без болезни Паркинсона показало, что в группе пациентов, получавших этот препарат в течение 8 нед в суточной дозе 5 мг, отмечалось более выраженное снижение уровня депрессии. При этом эффективность прамипексола была выше, чем флуоксетина, назначавшегося в суточной дозе 20 мг. В других исследованиях применение комбинации леводопы и Мирапекса приводило к значительному регрессу депрессивного синдрома у больных БП через 2-3 мес терапии. В том случае, когда оптимизация противопаркинсонической терапии не приводит к адекватному уменьшению депрессивной симптоматики, показано дополнительное назначение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

БП и когнитивные дисфункции

Нарушения когнитивных функций различной степени выраженности с помощью нейropsychологических тестов можно выявить у 95% пациентов с БП. В первые 5 лет заболевания у подавляющего большинства больных обычно выявляют легкие или умеренные нарушения в виде замедления психических процессов (брадифрени), снижения внимания, ограничения способности к запоминанию и активному воспроизведению при высокой прочности хранения информации и способности к распознаванию запомненного материала, а также зрительно-пространственных нарушений. Указанные нарушения сначала не приводят к изменению социальной адаптации больных, но могут неблагоприятно влиять на качество их жизни.

Когнитивные нарушения при БП преимущественно опосредованы дисфункцией ассоциативных отделов лобной коры, которая вызвана поражением восходящих дофаминергических и холинергических путей. Многочисленные исследования последних лет показали, что АДР могут улучшать нейродинамические и регуляторные когнитивные функции. В качестве дополнительного терапевтического средства при когнитивных нарушениях могут применяться препараты, усиливающие холинергическую передачу.

Синдром «беспокойных ног»

Синдром «беспокойных ног» (СБН) – состояние, характеризующееся неприятными

ощущениями в нижних конечностях, которые появляются в покое в вечернее и ночное время, вынуждают больного совершать облегчающие их движения и часто приводят к нарушению сна. Проявления СБН отмечаются у 8-15% больных БП и являются одной из частых причин стойкого нарушения засыпания. Неприятные ощущения, возникающие в нижних конечностях, при СБН чаще всего имеют зудящий, скребущий, колющий, распирающий или давящий характер. Обычно они возникают и усиливаются в покое (в положении сидя и особенно лежа), но уменьшаются при движении. Для того чтобы облегчить свое состояние, больные вынуждены вытягивать и сгибать конечности, встряхивать, растирать и массировать их, ворочаться в постели, вставать и ходить по комнате. Во время движения неприятные ощущения уменьшаются или проходят, но стоит больному лечь, а иногда и просто остановиться, как они вновь усиливаются.

Симптомы СБН имеют четкий суточный ритм, появляясь и усиливаясь в вечерние и ночные часы. Обычно максимальной выраженности они достигают в период с 22:00 до 4:00, а минимальной – от 6:00 до 10:00. Первоначально у большинства больных симптомы появляются примерно через 15-30 мин после того, как они ложатся в постель, но в последующем время их появления может становиться все более ранним, вплоть до дневных часов. В тяжелых случаях характерный суточный ритм исчезает и симптомы становятся перманентными. Они могут возникать не только в положении лежа, но и в положении сидя и способны сделать невыносимыми посещение театра или длительную поездку в транспорте. Вследствие СБН больные долго не могут уснуть и часто просыпаются ночью. Это, в свою очередь, приводит к повышенной дневной сонливости и быстрой утомляемости. Нарушения сна усугубляют периодические подергивания конечностями, возникающие во сне у большинства больных с СБН. Применение обычных снотворных часто оказывается неэффективным, а прием антидепрессантов нередко лишь усиливает проявления СБН.

У больных с моторными флуктуациями проявления, напоминающие СБН, в виде неприятных ощущений и избыточных движений в нижних конечностях иногда возникают на фоне уменьшения эффекта очередной дозы леводопы.

Назначение в вечернее время АДР является наиболее эффективным способом лечения СБН. Даже низкие дозы АДР (0,25-0,5 мг Мирепекса) могут полностью устранять все симптомы СБН и способствовать нормализации сна. В отдельных случаях, когда АДР не привел к нормализации сна, к нему можно добавить седативный препарат, например клоназепам, тразодон или средство, содержащее кодеин.

Безопасность лечения прамипексолом

Побочные эффекты прамипексола (как и других представителей класса АДР) – тошнота, рвота, ортостатическая гипотензия – чаще всего связаны с избыточной стимуляцией дофаминовых рецепторов на периферии. Тошнота и рвота являются следствием стимуляции рвотного центра продолговатого мозга, а ортостатическая гипотензия – вазодилатации, отмечаемой при стимуляции дофаминовых рецепторов стенок сосудов. Прамипексол, как и другие АДР, может вызывать седативный эффект (астению, сонливость), яркие сновидения или инсомнию, а также провоцировать психические расстройства (галлюцинации, спутанность сознания, психоз), связанные со стимуляцией дофаминовых рецепторов в лимбической системе и префронтальной коре. Достаточно редкими побочными эффектами терапии являются головная боль, учащенное мочеиспускание, сухость во рту, запоры, периферические отеки.

Периферические дофаминергические побочные эффекты (тошнота, рвота, ортостатическая гипотензия) обычно возникают в первые дни повышения дозы и по мере адаптации к препарату постепенно исчезают. Тошноту можно уменьшить, принимая

Мирапекс вместе с пищей. Для минимизации проявлений ортостатической гипотензии в период подбора доз большие дозы должны быть предупреждены о нежелательности резкого вставания из положения лежа или сидя. В целях нивелирования данных нежелательных явлений на начальных этапах терапии (обычно в течение первых недель) можно применять периферический АДР домперидон по 10-20 мг внутрь за 20-30 мин до приема Мирепекса. Выраженность возможного седативного действия (астении, сонливости) прамипексола, как правило, постепенно уменьшается. Чтобы устранить возникшую инсомнию, вечернюю дозу прамипексола следует назначать не менее чем за 2 ч до отхода ко сну; в ряде случаев может потребоваться снижение или даже отмена вечерней дозы препарата. Если терапия прамипексолом провоцирует психические нарушения (галлюцинации, спутанность сознания), необходимо снижение

дозы, а при сохранении психических расстройств следует постепенно отменить препарат.

При появлении недофаминергических побочных эффектов терапии (головной боли, учащенного мочеиспускания, сухости во рту, запоров, периферических отеков) тактика ведения больного (сохранение/снижение дозы, отмена препарата) разрабатывается индивидуально в зависимости от выраженности нежелательного явления и терапевтического эффекта.

Меры предосторожности (регулярное наблюдение, использование более низких доз) необходимы при назначении прамипексола больным с артериальной гипотензией, почечной недостаточностью; при применении у пациентов, занимающихся потенциально опасными видами деятельности, которые связаны с необходимостью повышенного внимания (например, у водителей). Осторожности требует назначение

препарата пожилым лицам в связи с повышенным риском развития психических расстройств. Не следует применять прамипексол у пациентов с психическими расстройствами (галлюцинациями, спутанностью сознания, психозом).

Таким образом, многочисленные зарубежные и отечественные исследования продемонстрировали высокую эффективность и безопасность Мирепекса как при монотерапии, так и в сочетании с препаратами леводопы. Благодаря возможности коррекции моторных флуктуаций, а также немоторных симптомов БП Мирепекс способен существенно повысить качество жизни пациентов даже на поздних стадиях заболевания.

Список литературы находится в редакции. Consilium Medicum, 2009, т. 11, № 2.



ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПОЧАТКОВИХ ТА РОЗГОРНУТИХ СТАДІЙ ХВОРОБИ ПАРКІНСОНА

Зберігаючи ритм ЖИТТЯ



Регістраційні посвідчення: № UA/3432/01/01, № UA/3432/01/02

- Вірогідно поліпшує симптоми моторних розладів за наявності хвороби Паркінсона¹.
- Допомогає хворим підтримувати щоденну активність на всіх стадіях хвороби Паркінсона².
- Відстрочує і зменшує моторні ускладнення порівняно з леводопою².
- Відстрочує і зменшує необхідність у використанні леводопи³.
- Вірогідно зменшує тремор, резистентний до леводопи⁴.
- Забезпечує легкий та зручний підбір дози лікування⁵.
- Добре переноситься⁶.

1. The Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. Arch Neurol. 2004;61:1044-1053. 2. Pinter MM, Pogarell O, Oertel WH. Efficacy, safety, and tolerance of the non-ergoline dopamine agonist pramipexole in the treatment of advanced Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled, randomised, multicentre study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999;66:436-441. 3. Barone P, Bressman S. Pramipexole without levodopa as early treatment for Parkinson's disease: a long-term follow-up of 717 patients. Poster presented at: 53rd Annual Meeting of the American Academy of Neurology, May 5-11, 2001; Philadelphia, Pa. 4. Möller JC, Oertel WH, Köster J, et al. Long-term efficacy and safety of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results from a European multicenter trial. Mov Disord. 2005;20:602-610. 5. Інструкція для медичного застосування препарату. 6. Wynalda MA, Wenkers LC. Assessment of potential interactions between dopamine receptor agonists and various human cytochrome P450 enzymes using a simple in vitro inhibition screen. Drug Metab Dispos. 1997;25:1211-1214.



Представництво Берінгер Інґельхайм Фарма в Україні:
01054, Київ, вул. Тургенівська, 26, тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05

Мірапекс[®]
таблетки праміпексолу дигідрохлориду
Контролюючи рух і децю більше