

Прамипексол в лечении болезни Паркинсона: резюме 15 лет исследований и практики, перспективы новой лекарственной формы

Прамипексол (оригинальный препарат Мирапекс, «Берингер Ингельхайм») был впервые одобрен для лечения болезни Паркинсона (БП) в 1997 г. в США, а в 1998 г. – в большинстве европейских стран. В настоящее время прамипексол является одним из наиболее широко назначаемых агонистов дофаминовых рецепторов (АДР), в том числе в Украине. В этом году ожидается выход на рынок новой лекарственной формы препарата Мирапекс с продленным высвобождением прамипексола. В связи с этим для данной публикации мы подготовили краткое резюме свойств и доказательной базы прамипексола, а также серию интервью с ведущими украинскими экспертами в области БП, которые комментируют особенности применения препарата Мирапекс в клинической практике и потенциальные преимущества пролонгированной лекарственной формы.

Фармакодинамика и клинические эффекты прамипексола

Прамипексол – синтетический незрголиновый (производное аминотиазола) агонист дофамина, который взаимодействует с дофаминовыми рецепторами подтипов D2, D3 и D4. Препарат обладает большей аффинностью (сродством) к D3-, чем к D2- и D4-рецепторам. Антипаркинсонический эффект связан со стимуляцией D2-рецепторов. Прамипексол эффективно корректирует три основных двигательных симптома БП: тремор, ригидность и гипокинезию. Считается, что преимущественная аффинность прамипексола к D3-рецепторам объясняет влияние препарата на недвигательные симптомы БП, в частности клинически подтвержденный антидепрессивный эффект.

Особого внимания заслуживает тот факт, что прамипексол является единственным агонистом дофамина, который практически не метаболизируется системой цитохрома P450

печени, что сводит к минимуму лекарственные взаимодействия. Это очень важно для пациентов с БП, которыми являются преимущественно лица пожилого возраста, вынужденные одновременно принимать несколько лекарственных препаратов для лечения сопутствующих заболеваний (А. Antonini et al., 2010).

Доказательная база эффективности прамипексола на ранних и поздних стадиях БП суммирована в таблицах 1 и 2.

Модификация течения заболевания и нейропротекторные свойства

Основным преимуществом АДР, в том числе прамипексола, является способность задерживать развитие двигательных осложнений (дискинезий, феномена истощения дозы), которые отмечаются при длительном применении леводопы. Такая способность была продемонстрирована в исследованиях с участием пациентов с ранними стадиями БП, которым

в качестве начального лечения назначали прамипексол, ропинирол или каберголин (CALM-PD; U.K. Rinne et al., 1998; O. Rascol et al., 2000). Протекторный эффект наблюдался при применении агонистов дофамина как в виде стартовой монотерапии, так и при добавлении леводопы.

В отличие от леводопы, действие которой по мере дегенерации nigrostriарных окончаний становится все более коротким и приводит к пульсирующей стимуляции дофаминовых рецепторов, АДР, обладающие длительным периодом полувыведения, обеспечивают продолжительную равномерную физиологическую стимуляцию рецепторов, что предупреждает развитие леводопы-индуцированных флуктуаций и дискинезий (И.Н. Карабань, 2011).

Если прамипексол назначается больным, у которых флуктуации и дискинезии уже имеют место на фоне длительного приема леводопы, их тяжесть существенно уменьшается,

и этот факт подтвержден в нескольких клинических исследованиях.

Предполагают, что прамипексол обладает нейропротекторными эффектами, которые могут быть опосредованы рядом дополнительных механизмов действия. Среди них – уменьшение синаптического оборота дофамина, антиоксидантная активность и защита нейронов базальных ганглиев от глутаматергической эксайтотоксичности. Однако клиническая значимость этих защитных эффектов, продемонстрированных in vitro, пока не ясна (А. Antonini et al., 2010).

Влияние прамипексола на немоторные симптомы БП

Депрессия и связанные с ней апатия и ангедония (неспособность получать удовольствие от жизни) являются распространенными коморбидными расстройствами, которые отрицательно влияют на качество жизни пациентов с БП и являются важными предикторами ранней смерти. В нескольких клинических исследованиях было установлено, что прамипексол уменьшает проявления депрессии и ангедонии у больных БП, причем его эффективность сопоставима с эффективностью некоторых антидепрессантов (Р. Barone et al., 2006, 2009; I. Rektorova et al, 2003).

Нельзя исключить, что антидепрессивный эффект прамипексола отчасти обусловлен влиянием препарата на выраженность двигательных симптомов БП. Тем не менее назначение прамипексола пациентам с БП и симптомами депрессии является удобной альтернативой дополнительному лечению антидепрессантами (Р. Barone et al., 2009).

Новая лекарственная форма с пролонгированным высвобождением прамипексола

Традиционная форма прамипексола с быстрым высвобождением (immediate release, IR) рассчитана для перорального приема 3 раза в сутки. Новая пролонгированная форма (extended release, ER) для однократного приема призвана обеспечить дополнительные преимущества в аспектах приверженности пациентов терапии и суточного режима дофаминергической стимуляции.

В 33-недельном многоцентровом рандомизированном контролируемом двойном слепом исследовании III фазы прамипексол ER изучался в качестве альтернативы традиционной форме препарата у пациентов с ранними стадиями БП, которые до этого не получали препаратов леводопы и АДР. После 7-недельного периода титрации пациенты получали прамипексол ER или прамипексол IR в индивидуально подобранной терапевтической дозе в течение 26 нед (один прием прамипексола ER в дозе 0,375–4,5 мг или 3 приема прамипексола IR по 0,125–1,5 мг). Прамипексол ER продемонстрировал сопоставимые с прамипексолом IR эффективность по критериям II-III частей шкалы UPDRS и безопасность. Обе лекарственные формы прамипексола ожидаемо достоверно превосходили по эффективности плацебо (W. Poewe et al., 2011).

В похожем по дизайну РКИ прамипексол ER назначался пациентам с развернутыми стадиями БП, которые испытывали моторные флуктуации на фоне приема леводопы. После индивидуального периода титрации длительностью 7 нед пациенты в течение 26 нед принимали прамипексол ER (0,375–4,5 мг 1 р/день) или прамипексол IR (0,125–1,5 мг 3 р/день). Прамипексол ER достоверно улучшал оценку по II-III частям шкалы UPDRS и уменьшал время «выключений» на фоне приема леводопы по сравнению с плацебо. Результаты терапии прамипексолом ER и прамипексолом IR достоверно не различались по эффективности и безопасности (А.Н.В. Schapira et al., 2011).

Результаты этих исследований доказывают, что пролонгированная форма прамипексола для однократного приема не уступает традиционной по эффективности и переносимости

Таблица 1. Основные контролируемые клинические исследования, в которых изучалась эффективность прамипексола на ранних стадиях БП				
Исследование	Дизайн исследования	Группы терапии	Первичная конечная точка	Изменение первичной конечной точки
Hubbleetal, 1995	Многоцентровое 8-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование с параллельными группами (n=56)	• Прамипексол в дозе до 4,5 мг/сут • Плацебо	Показатель по II и III разделу шкалы UPDRS	В группе прамипексола отмечено достоверное улучшение показателя по II разделу шкалы UPDRS через 9 нед (p=0,002). Достоверной разницы между группами по показателю по III разделу шкалы UPDRS не установлено, хотя в группе прамипексола улучшение было более выраженным по сравнению с плацебо (p=0,1)
Shannonetal, 1997	Многоцентровое 31-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование с параллельными группами (n=335)	• Прамипексол в дозе до 4,5 мг/сут • Плацебо	Показатель по II и III разделу шкалы UPDRS	Показатель по II и III разделу шкалы UPDRS был достоверно ниже в группе прамипексола по сравнению с группой плацебо начиная с 3-й недели периода титрации и до конца периода приема поддерживающей дозы (31-я неделя) (p<0,001)
Parkinson Study Group, 1997	Многоцентровое 11-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование (n=264)	• Прамипексол в дозе 1,5; 3; 4,5 или 6 мг/сут • Плацебо	Показатель по III разделу шкалы UPDRS	Через 10 нед у пациентов, получавших прамипексол, отмечено достоверное улучшение по сравнению с группой плацебо приблизительно (уменьшение общего показателя UPDRS приблизительно на 20% по сравнению с исходным уровнем; p<0,005)
Parkinson Study Group, 2000 (CALM-PD)	Многоцентровое 4-летнее рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование с параллельными группами (n=301)	• Прамипексол в дозе 1,5; 3 или 4,5 мг/сут • Карбидопа/леводопа в дозе 75/300, 112,5/400 или 150/600 мг/сут, разделенной на 3 приема	Частота развития первого двигательного осложнения (феномены «истощения», «включения-выключения», флуктуации, дискинезия)	Результаты через 2 года: к концу периода приема поддерживающей дозы (23,5 мес.) двигательные осложнения имели место у 28% пациентов группы прамипексола vs 51% группы леводопы (p<0,001) Результаты через 4 года: первое двигательное осложнение отмечено у 52% пациентов группы прамипексола vs 74% группы леводопы (p<0,0001)
Navanetal, 2003	Многоцентровое 3-месячное рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование (n=30)	• Прамипексол в дозе до 1 мг 3 раз/сут • Перголид • Плацебо	Индекс тремора и показатель по III разделу шкалы UPDRS	Прамипексол и перголид достоверно превосходили плацебо по влиянию на тремор и показатель по III разделу шкалы UPDRS. Достоверной разницы между группами активной терапии не было выявлено

Таблица 2. Клинические исследования прамипексола на поздних стадиях БП				
Исследование	Дизайн исследования	Группы терапии	Первичная конечная точка	Значение первичной конечной точки
Wermuth, 1998	Многоцентровое 11-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование (n=69)	• Прамипексол в дозе до 5 мг/сут • Плацебо	Общий показатель по шкале UPDRS	В конце периода приема поддерживающей дозы общий показатель по шкале UPDRS в группе прамипексола был достоверно лучше по сравнению с плацебо (p=0,0184)
Lieberman et al., 1997	Многоцентровое 31-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование (n=360)	• Прамипексол в дозе 0,35–4,5 мг/сут • Плацебо	Средний показатель по II разделу шкалы UPDRS во время периодов «включения» и «выключения» Средний показатель по III разделу шкалы UPDRS во время периодов «включения»	Через 31 нед показатели по II (p<0,0001) и III разделу шкалы UPDRS (p=0,01) были достоверно ниже в группе прамипексола по сравнению с плацебо
Pinteretal, 1999	Многоцентровое 11-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование (n=78)	• Прамипексол в дозе до 5 мг/сут • Плацебо	Показатель по общей шкале UPDRS	В конце периода приема поддерживающей дозы общий показатель по шкале UPDRS был достоверно лучше в группе прамипексола по сравнению с плацебо (p=0,0002)
Guttman, 1997	Многоцентровое 9-месячное рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование (n=247)	• Прамипексол в дозе до 4,5 мг/сут • Бромокриптин до 30 мг/сут • Плацебо	Показатель по II и III разделу шкалы UPDRS	В конце периода приема поддерживающей дозы показатель по II (p=0,0002) и III разделу шкалы UPDRS (p=0,0006) был достоверно лучше в группе прамипексола по сравнению с плацебо
Mizunoetal, 2003	Многоцентровое 12-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое японское исследование (n=313)	• Прамипексол в дозе до 4,5 мг/сут • Бромокриптин до 22,5 мг/сут • Плацебо	Средний показатель по II разделу шкалы UPDRS во время периодов «включения» и «выключения» Средний показатель по III разделу шкалы UPDRS во время периодов «включения»	В конце периода приема поддерживающей дозы показатели по II и III разделам шкалы UPDRS были достоверно лучше в группах прамипексола и бромокриптина по сравнению с плацебо (p<0,001)

на разных стадиях БП, в качестве монотерапии или в сочетании с препаратами леводопы.

Часть пациентов, завершивших участие в двойной слепой фазе этих исследований, была вовлечена в новое исследование с открытым назначением прамипексола ER в течение 74 нед после 6-недельной переходной фазы. Участвовали больные с ранними (1-3 по Hoehn & Yahr) и развернутыми (2-4 по Hoehn & Yahr при оценке в моменты «включения» на фоне приема леводопы) стадиями заболевания. У обеих категорий пациентов длительный прием прамипексола ER (33 + 80 нед) был безопасным, хорошо переносился и обеспечивал стабильную эффективность контроля симптомов заболевания. Эти результаты были представлены ведущими исследователями (W. Roewe, P. Barone, R.A. Hauser et al.) на XIX Всемирном конгрессе по болезни Паркинсона и сопутствующим расстройствам (11-14 декабря 2011 года, г. Шанхай, КНР).

На этом же конгрессе были представлены результаты специального опроса участников открытого исследования прамипексола ER. Подавляющее большинство пациентов (94,4%) отметили, что в дальнейшем предпочли бы однократный прием препарата трехразовому.

Прамипексол в повседневной практике ведения пациентов с БП и преимущества его новой лекарственной формы. Мнение украинских ученых-клиницистов

Ведущие отечественные неврологи делятся опытом применения препарата Мирапекс и отвечают на вопросы:

— Почему Мирапекс является препаратом выбора для лечения болезни Паркинсона с точки зрения практикующего невролога?

— Какие преимущества для пациентов и врачей даст применение пролонгированной формы Мирапекса?



Руководитель отдела клинической физиологии и патологии экстрапирамидной нервной системы и Центра паркинсонизма ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Ирина Николаевна Карабань:

— Прамипексол мы считаем базовым средством лечения пациентов с БП на разных стадиях заболевания и препаратом первого выбора для пациентов моложе 60 лет. При адекватной терапии продолжительность жизни больных БП приближается к общепопуляционной, поэтому всегда есть смысл как можно дольше удерживать больных в долеводопной фазе терапии. При правильном титровании и индивидуальном подборе дозы у каждого пациента прамипексол позволяет отсрочить назначение леводопы на годы, продлить независимость и работоспособность.

В моей практике много больных относительно молодого возраста, которые продолжают работать на фоне приема средних терапевтических доз прамипексола (1,5-2 мг/сут) в режиме монотерапии. Это полностью разрушает представления пациентов и их близких о том, что БП быстро приводит к инвалидизации и несовместима с трудовой или какой-либо еще активной деятельностью человека. По данным зарубежных исследователей и по нашему опыту, 2-3 года пациент может сохранять свою жизненную активность, получая монотерапию прамипексомом в средних терапевтических дозах. Если средних доз недостаточно для контроля симптомов заболевания, есть резерв повышения дозы.

Прамипексол — единственный агонист дофаминовых рецепторов, который может оказывать нейропротекторный эффект. В экспериментах на животных моделях БП и в больших клинических исследованиях было доказано, что на фоне терапии прамипексомом замедляется прогрессирование заболевания, существенно удлиняются периоды перехода от стадии к стадии.

Очень важно отслеживать появление побочных эффектов. Если они возникают на этапе титрования дозы, за этим пациентом необходимо наблюдать особо тщательно, так как более выраженные побочные эффекты могут

проявить себя в дальнейшем на любой стадии заболевания.

Если к нам поступает не первичный пациент, то есть тот, который уже получал какие-либо противопаркинсонические средства, мы всегда стремимся внедрить в схему лечения АДР (прамипексол) как базисный препарат, присоединяя препараты других классов в качестве вспомогательных.

Особое значение при выборе терапии БП мы придаем возрастному аспекту. Считается, что декада 60-70 лет — также очень удачный период для назначения прамипексола. С осторожностью следует назначать АДР пациентам старше 60 лет с сопутствующими когнитивными нарушениями, расстройствами в психической сфере или отягощенным анамнезом, так как АДР могут усиливать эти нарушения. После 70 лет акцент смещается к полной заместительной терапии препаратами леводопы. На поздних стадиях заболевания начинаются осложнения леводопа-терапии: дискинезии,

Таблица 3. Эквивалентные дозы противопаркинсонических средств	
Препарат	Доза, мг
Леводопа	
Стандартный препарат	100
Препарат с контролируемым высвобождением	133
АДР	
Ропинирол	5
Прамипексол	1
Пирибедил	100
Ротиготин	3,3
Бромокриптин	10
Апоморфин	10
Ингибиторы MAO-B	
Селегилин	10
Расагилин	1

флуктуации, присоединяется проблема депрессии. Прамипексол в сочетании с препаратами леводопы позволяет ограничиться меньшими дозами леводопы, отодвигает момент появления осложнений и оказывает выраженный

эффект в отношении немоторных симптомов, в том числе депрессии.

Клиницисты часто задают важный практический вопрос: можно ли переходить с одного АДР на другой, и мы даем положительный ответ. Неэффективность одного из АДР не означает, что и другие представители данного класса не окажут терапевтического действия. Но при этом необходимо соблюдать соотношение терапевтических доз разных АДР и АДР с препаратами леводопы (табл. 3).

Мы возлагаем большие надежды на новую лекарственную форму препарата Мирапекс с пролонгированным высвобождением прамипексола. Пролонгированная форма, как и традиционная, будет представлена в различных дозировках, что позволяет титровать и подбирать дозу индивидуально. Однократный прием — это удобство лечения, повышающее комплаенс.

Продолжение на стр. 30.

ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПОЧАТКОВИХ ТА РОЗГОРНУТИХ СТАДІЙ ХВОРОБИ ПАРКІНСОНА

Зберігаючи ритм ЖИТТЯ



Реєстраційні 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.
- 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 71 patients. Poster presented at: 53rd Annual Meeting of the American Academy of Neurology; May 5-11, 2001; Philadelphia, Pa. 4. Moller 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.

Призначено для розповсюдження серед лікарів та фармацевтів під час семінарів, конференцій, симпозіумів та інших наукових заходів з медичної тематики



Представництво Берінгер Інгельхайм РЦВ ГмБХ енд КО КГ в Україні:
01054, Київ, вул. Тургенівська, 26, тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05

Мірапекс®
таблетки праміпексолу

Контролюючи рух і дещо більше

Прамипексол в лечении болезни Паркинсона: резюме 15 лет исследований и практики, перспективы новой лекарственной формы

Продолжение. Начало на стр. 28.

Кроме того, пациенты смогут оценивать свое состояние на фоне терапии в течение суток более объективно — как реакцию на препарат в целом, а не на каждую принятую в течение дня дозу.



Заведующий кафедрой нервных болезней Винницкого национального медицинского университета им. Н.И.Пирогова, доктор медицинских наук, профессор Сергей Петрович Московский:

— Философия применения прямых агонистов дофаминовых рецепторов при болезни Паркинсона основана на двух глобальных текущих представлениях о патогенезе заболевания: во-первых, внутренняя механика формирования основных симптомов связана с относительно сохранными экстраинтравентрикулярными структурами (полосатое тело, мезолимбические образования, зрительный бугор и кора и др.), которые испытывают постоянный дефицит тормозного влияния дофамина и, во-вторых, прогрессирующая дегенерация и гибель нигральных нейронов (по неизвестным пока причинам) делают оставшуюся популяцию клеток черной субстанции априори больными, слабыми, частично пораженными и очень ранимыми к любым воздействиям, что делает вопрос их окончательной гибели лишь делом времени. Третьим фактом в этом ряду (фактом, а не «верованием», как предыдущие) является установленный тренд дофаминовой нигростриарной (и мезолимбической, и мезокортикальной) стимуляции в нормальных физиологических условиях: постоянный, вне зависимости от уровня физической или иной активности в течение суток (с небольшими суточными колебаниями, такими же, как и для других гормонов, медиаторов, модуляторов, иных биологически активных веществ в организме).

Первым следствием является возможность воздействовать на стриарные структуры прямо, в обход черной субстанции, оставив в относительном покое само черное вещество. Подразумевается, что в условиях стриарного дефицита дофамина соответствующие ответственные за это механизмы (по принципу обратной связи или согласно гипотезе Cooper (1965) благодаря кольцевым связям между участниками глобального механизма организации движений — «нейрональные круги») будут избыточно стимулировать черную субстанцию, «выжимая» из нее последние резервы для поддержания общего дофаминового тонуса, чем ускоряют ее истощение.

Такое представление достаточно хорошо объясняет существующие клинические факты: длительный латентный период болезни, когда уже почти половина нейронов черной субстанции дегенерировала и не выполняет своей функции (доказано нейровизуализацией, SPECT, морфологически и гистохимически), но симптомов болезни, по крайней мере очевидных моторных, еще нет — фаза компенсации; в последующем — достаточно быстрое «доформирование» полной клинической картины болезни за 1–2 года и дальнейшее более плавное, стабильное течение (за счет истощения первичных компенсирующих механизмов и включения компенсации второго порядка). Таким образом, мы как бы шадим оставшиеся нигральные нейроны от дополнительных воздействий и в то же время осуществляем свое балансирующее воздействие на стриарные и иные структуры-потребители этого такого нужного воздействия — компенсируем моторный дефицит, обеспечиваем надлежащее качество жизни пациентам. Возможно, определенный нейропротекторный эффект прамипексола развивается как раз по этому сценарию.

Второе следствие — возможность восстановить постоянно дофаминергического тонуса в полосатом теле, приблизить его суточный

рисунк к физиологической норме. В этом смысле прямые агонисты незаменимы, особенно формы с однократным приемом, обеспечивающие не только непрерывность воздействия, но что, вероятно, не менее важно, — некий повторяющийся ежедневно профиль концентрации, весьма близкий к естественному. Организм (и мозг) привык жить не в континууме состояния, а в определенном колебательном ритме. При отсутствии суточных колебаний начинается борьба, включаются механизмы, «раскачивающие» навязанную стабильность, и пациент начинает испытывать какие-то кризовые состояния.

Третий момент, и очень важный в наших представлениях о происходящих при БП событиях, — длительное применение метаболитизируемой в мозге леводопы в условиях уже ограниченной метаболической возможности нейронов черной субстанции и необходимости наращивать дозы с лечебной целью приводит к тому, что ее метаболизмом начинают заниматься «все кому не лень» — иные недофаминергические нейроны, глия и т.п. В результате пул метаболитизаторов резко возрастает (естественная компенсация к изменившимся условиям среды) и мы наблюдаем феномены укорочения действия леводопы — истощение эффекта к концу очередной дозы, «включения-выключения», различной фазности дискинезии и дистонии, вегетативное сопровождение резких изменений фаз состояния, эмоциональные нарушения, галлюцинации и прочие симптомы. Избежать этого, по крайней мере, на начальных стадиях процесса и призваны препараты типа прамипексола.

Сценарий развития событий при течении БП претворяется в стратегию и тактику действий врача, обязательно понятную и разъясненную пациенту. Суть происходящего в долгосрочной перспективе, цели терапии, подчас неочевидные, должны быть озвучены и доведены до пациента и его близких. Цель не только состоит в том, чтобы добиться симптоматического эффекта, но и в том, чтобы этот эффект прогнозировать на отдаленный период.

И последний важный нюанс. В деле ведения пациентов с БП нельзя долго поддерживать недостаточный клинический эффект, мотивируя это высокой стоимостью терапии. Необходимо достигать оптимального результата на текущий момент: согласно последним данным, повышение двигательной активности до оптимального уровня (а это достигается соответствующими дозировками препарата, не субоптимальными!) приводит к эффекту восстановления нейронов, в том числе и из собственных стволовых клеток, стимуляции компенсаторных механизмов а значит, к замедлению прогрессирования заболевания в целом. Такова философия терапии...



Главный невролог Главного управления здравоохранения Львовской областной государственной администрации Янош Евгеньевич Санокский:

— Препараты леводопы и АДР составляют основу схем лечения наших пациентов с БП. Преимущества АДР особенно отчетливо проявляются у пациентов молодого возраста. Во многих исследованиях показано, что раннее назначение леводопы нежелательно из-за возможных осложнений леводопы-терапии. Если же начинать дофаминергическую терапию с АДР, например прамипексола, то период до назначения леводопы и до возникновения осложнений леводопы-терапии можно существенно продлить. Прамипексол влияет на все двигательные симптомы БП классической триады — тремор, ригидность и гипокинезию, причем его эффективность на ранних стадиях БП сопоставима с леводопой, но при этом прамипексол эффективнее, чем леводопы, устраняет тремор, что позволяет достигать лучшего контроля двигательной активности при трудно поддающемся лечению дрожательного-ригидного подтипа БП.

Уникальное свойство прамипексола, которое выделяет его среди агонистов дофамина и других противопаркинсонических средств, — выраженный антидепрессивный эффект. Известно, что депрессия значительно осложняет оказание помощи нашим пациентам и снижает качество их жизни. Во многих случаях даже при хорошем контроле двигательных проявлений заболевания характерные для БП депрессия, апатия и ангедония (неспособность получать удовольствие от жизни) сводят на нет все усилия врача и медперсонала. Антидепрессивный эффект прамипексола сопоставим с некоторыми антидепрессантами, и это мы нередко наблюдаем в своей практике. Иногда пациенты, которые начинают принимать прамипексол, сообщают, что их состояние значительно улучшилось, даже если при объективном обследовании врач не отмечает существенного улучшения контроля моторных симптомов.

Через 4–6 лет приема препаратов леводопы, у пациентов с БП нередко развивается феномен «истощения дозы». К сожалению, способов избежать повышения дозы леводопы и идущих вслед за этим осложнений леводопы-терапии до сих пор не разработано. Это закономерный результат прогрессирующей нейродегенерации. Но дополнительное назначение агонистов дофаминовых рецепторов, даже если пациент не принимал их на долеводопном этапе терапии, в некоторой степени «выравнивает» дофаминергическое действие леводопы и даже дает возможность снизить ее дозу, что позволяет еще на некоторое время отодвинуть момент появления леводопы-индуцированных дискинезий. Считается, что этот эффект позволяет говорить о наличии у прамипексола модифицирующего влияния на течение БП. Возможно, прамипексол обладает нейропротекторным действием и является средством не только симптоматической, но и патогенетической терапии БП. Ответ на этот вопрос в ближайшие годы дадут специальные исследования.

По личному опыту отмечу необходимость индивидуального подбора и медленной титрации дозы прамипексола, что позволяет избежать побочных эффектов и дискредитации препарата в глазах пациентов.

Новая форма препарата Мирапекс с пролонгированным высвобождением означает новые преимущества для пациентов. Возможность однократного приема по сравнению с приемом 3 раза в сутки повышает приверженность больных терапии и уменьшает частоту пропусков приема дозы, особенно если это пациент пожилого возраста с когнитивным дефицитом, который получает сразу несколько препаратов с разными режимами приема для лечения БП и сопутствующих заболеваний. Кроме того, постепенное высвобождение препарата должно обеспечивать более равномерный, беспииковый профиль стимуляции стриарных дофаминергических рецепторов в течение суток, что согласно актуальным представлениям о патофизиологии БП позволит более эффективно контролировать симптомы заболевания. Какие пациенты получат наибольшее преимущество от назначения новой формы Мирапекса — ответ на этот вопрос должна дать практика, ведь фармакокинетика зависит не только от лекарственной формы, но и от уникальных индивидуальных фармакогенетических характеристик каждого пациента.



Профессор кафедры неврологии №1 НМАПО им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук Татьяна Николаевна Слободина:

— Прамипексол (Мирапекс) — первый неэрголоиновый агонист дофаминовых рецепторов, появившийся в Украине в 2005 г. и быстро завоевавший позицию препарата первой линии для лечения пациентов с ранними стадиями БП. Имея существенные преимущества в отношении безопасности, Мирапекс, как и другие АДР, позволяет

отсрочить назначение препаратов леводопы. Это особенно актуально для больных молодого возраста, у которых высок риск развития леводопы-индуцированных двигательных флуктуаций и дискинезий. При уже появившихся флуктуациях на фоне приема леводопы Мирапекс позволяет их сгладить и продлить время «включения».

Особенность Мирапекса — средство не только к D2-рецепторам дорсального (двигательного) стриатума, но и к D3-рецепторам лимбических структур головного мозга (вентрального стриатума — прилежащего ядра) — делает его незаменимым для больных с сопутствующей депрессией и тревожными расстройствами. Единственная категория пациентов с БП, которым не рекомендуется назначение Мирапекса, это больные старше 65 лет с когнитивными нарушениями, у которых высок риск появления галлюцинаций на фоне стимуляции D3-рецепторов вентрального стриатума.

Приступая к лечению пациента с заболеванием, имеющим неуклонно прогрессирующее течение, всегда возникает желание применить препараты нейропротекторного действия, чтобы, если не повернуть вспять процесс прогрессирующей гибели нейронов черной субстанции, то хотя бы замедлить этот процесс. Многочисленные исследования доказывают нейропротекторное действие прамипексола. Среди них — многим известная ветвь исследования CALM-PD β-CIT SPECT, продемонстрировавшая снижение гибели нейронов черной субстанции на 40% у больных, получавших терапию прамипексолом, по сравнению с пациентами, принимавшими препараты леводопы, по результатам поглощения меченного лиганда [¹²³I]β-CIT стриатумом. Это вдохновляет меня применять Мирапекс на различных стадиях БП в надежде одним препаратом добиться не только симптоматического эффекта в отношении двигательных и эмоциональных проявлений заболевания, но и болезньюмодифицирующего.

Применение препаратов со свойством непрерывной дофаминовой стимуляции демонстрирует снижение тяжести и случаев появления дискинезий на фоне их приема, отражая относительно новую концепцию, базирующуюся на факте дискинезогенности пульсирующей стимуляции деафферентированных дофаминовых рецепторов стриатума. Поэтому появление новой формы прамипексола с замедленным высвобождением не только создаст удобства приема препарата 1 раз в день, но и позволяет более равномерно стимулировать дофаминовые рецепторы, так как поддерживает постоянную концентрацию препарата в крови. Благодаря этой особенности новой формы прамипексола ожидается снизить риск появления побочных эффектов, связанных с колебанием его концентрации в крови. В частности это касается одного из самых неприятных и опасных побочных эффектов — пароксизмов дневной сонливости.

Резюмируя мнения украинских экспертов, следует отметить главные преимущества пролонгированной формы Мирапекса. Новая форма препарата Мирапекс с пролонгированным высвобождением в первую очередь означает новые преимущества для пациентов. Возможность однократного приема по сравнению с приемом 3 р/сут повышает приверженность больных терапии и уменьшает частоту пропусков приема дозы, особенно если это пациент пожилого возраста с когнитивным дефицитом, который получает сразу несколько препаратов с разными режимами приема для лечения БП и сопутствующих заболеваний. Кроме того, постепенное высвобождение препарата должно обеспечивать более равномерный, беспииковый профиль стимуляции дофаминовых рецепторов нигростриарных нейронов в течение суток, что согласно общепринятым представлениям о патофизиологии БП позволит более эффективно контролировать симптомы заболевания.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

