Е.-М. Хаметнер, К. Сеппи, В. Поув, кафедра неврологии Инсбрукского медицинского университета, Австрия

Роль и клинические преимущества прамипексола с продленным высвобождением в лечении ранних стадий болезни Паркинсона

Несмотря на то что леводопа до сих пор остается золотым стандартом в уменьшении двигательных симптомов болезни Паркинсона (БП), длительное применение этого препарата ассоциируется с потенциально тяжелыми моторными осложнениями, включая двигательные флуктуации и лекарственно-индуцированные дискинезии, которые возникают у 30% пациентов с БП уже после двух лет терапии. На сегодня считается, что главной причиной развития этих осложнений является пульсирующая стимуляция дофаминовых рецепторов, обусловливающая нейропластические изменения в нейронных цепях базальных ганглиев.

Агонисты дофамина (АД) воздействуют непосредственно на дофаминовые рецепторы полосатого тела, влияя при этом на рецепторы D2 сильнее, чем на D1, и в целом имеют значительно больший период полужизни по сравнению с леводопой. Первыми препаратами этого класса были эрголиновые производные, характеризующиеся аффинностью к различным недофаминовым рецепторам. Помимо селективного действия, современные неэрголиновые АД не повышают риск развития фиброза клапанов сердца – значимого побочного эффекта эрголиновых препаратов, из-за которого они были отозваны с рынков многих стран.

В клинических исследованиях с участием пациентов с ранними стадиями БП стартовая монотерапия АД ассоциировалась с достоверно более низким риском двигательных осложнений по сравнению с приемом леводопы на протяжении периода до пяти лет, поэтому АД в настоящее время рекомендуются как препараты первой линии, особенно у молодых больных БП. Кроме того, АД являются препаратами выбора для уменьшения двигательных флуктуаций у пациентов, находящихся на терапии леводопой. И тот и другой благоприятные эффекты АД, очевидно, обеспечиваются более плавной стимуляцией дофаминовых рецепторов полосатого тела. Непрерывная доставка действующего вещества в течение 24 ч стала возможна благодаря разработке трансдермальной лекарственной формы ротиготина – АД с коротким периодом полужизни, а позднее - инновационных лекарственных форм с продленным высвобождением (ER) неэрголиновых АД ропинирола и прамипексола. Режим дозирования 1 раз в сутки ассоциируется с повышением удобства применения и комплайенса, в особенности для пациентов с ранними стадиями заболевания, у которых симптомы можно контролировать с помощью монотерапии.

Фармакокинетика и фармакодинамика

Прамипексол – неэрголиновый агонист дофамина, который с высокой селективностью и специфичностью связывается с семейством дофаминовых рецепторов D₂; из них он проявляет преимущественную аффинность $\hat{\kappa}$ подтипу $\hat{D_3}$ -рецепторов.

Прамипексол ER выпускается в виде таблеток с продленным высвобождением, в которых прамипексола дигидрохлорида моногидрат равномерно распределен в матрице. Действующее вещество высвобождается благодаря двум механизмам – диффузии и эрозии, достигая максимальной концентрации (C_{max}) примерно через 6 ч после приема (прамипексол с быстрым высвобождением действующего вещества (IR) — через 1-3 ч). Биодоступность при пероральном приеме превышает 90%, связывание с белками составляет <20%. Препарат метаболизируется незначительно, большая часть выводится в неизмененном виде почками. При почечном клиренсе 400 мл/мин период полувыведения варьирует от 8 ч у молодых пациентов до 12 ч у пожилых.

Клиническая эффективность

Клиническая эффективность прамипексола ER у пациентов с ранними стадиями БП оценивалась в двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях III фазы.

В исследовании Роеwe и соавт. (2011) 259 пациентов с БП 1-3 стадии по Hoehn & Yahr, диагностированной в последние пять лет, рандомизировали в соотношении 2:1:1 для получения прамипексола ER 0,26-3,15 мг 1 раз в сутки, прамипексола в обычной лекарственной форме (IR; с быстрым высвобождением действующего вещества) 0,088-1,1 мг 3 раза в сутки либо плацебо. После 7недельной титрационной фазы достигнутая



ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ* МІРАПЕКС® ПД (МІКАРЕХ® ER)

0,375 мг праміпексолу дигідрохлориду моногідрату, що відповідає праміпексолу 0,26 мг, 0,75 мг праміпексолу дигідрохлориду моногідрату, що відповідає праміпексолу 0,52 мг; 1,5 мг праміпексолу дигідрохлориду моногідрату, що відповідає праміпексолу 1,05 мг; допоміжні речовини: гіпромелоза 2208, крохмаль кукурудзяний, карбомер 941,

Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії. Фармакотерапевтична група. Допамінергічні засоби. Агоністи допаміну.

д Лісточав сох. Показання. МІРАПЕКС ПД показаний дорослим для лікування симптомів опатичної хвороби Паркінсона як окремо (без леводопи), так і в комбінації з леводопою, тобто протягом всього захворювання. Для лікування розгорнутих стадій, коли ефект леводопи послаблюється або стає нестійким, а також мають місце коливання терапевтичного ефекту (припинення дії дози або коливання за принципом «діє –

оказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату

Спосіб застосування та дози. Таблетки прол

на доку, для більш докладної інформації дивись Інструкцію для медичного застосування препарату.

Побічні реакції. Очікувані побічні реакції. При застосуванні МІРАПЕКС ПД очікуваними є такі побічні реакції: незвичні сіки, амнезія, реакції, пов'язані з поведінкою, симптоми розладів контролю за мотивами компульсивної поведінки, а саме: непомірна потреба в їжі, непереборний потяг до здійснення покупок, гіперсексуальність і патологічний потяг до аздійснення покупок, гіперсексуальність і патологічний потяг до аздртики гіор; сплутоність свідомості, запор, морення, запаморочення, дискінезія, диспное, втома, галюцинації, головний біль, гикавка, гіперкінезів, піперфатів, артеріальна піпотензія, безсоння, розлади лібідо, нудота, паронов, периферчиний нобряк, пневьомів, свербік, виспоння забі міш реакції підянщення учтивості; замелокиня, смелькі потрушення зору, в тому числі диплопія, нечіткість зору та зниження гостроти зору, блювиня, зикження маси тіла, включаюча зниження поеттут, підящцення маси тіла.

Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка. Праміпексол є агоністом дофаміну, що з високою селективністю і специфічністю зв'язується з підродиною дофамінових рецепторів D2; серед них він має переважну схожість з рецепторами D3,

а також повну притаманну ім активність.
Праміпексоп пом'якшує порушення моторної функції, властиві хворобі
Паркінсона, шляхом стимуляції дофамінових рецепторів у смугастому тілі. Дослі-дження на тваринах показали, що праміпексол пригнічує синтез, вивільнення та обіг

дофаміну.

<u>Формасмінетика.</u> Праміпексол повністю всмоктується після перорального прийому.

Абсолютна біодоступність перевищує 90 %. Під час дослідження першої фази, в якій праміпексол з неганіння візнізненням і таблетки пролонгованої дії оцінювалися при іх прийомі натще, мінімальне і максимальна концентрації в плазмі крові (Спіп, Стах), а також дія (площа під фармакокінетичною кривою (AUC)) однієї й тієї добової дози таблеток Пірланстиння пролонгованої дії МІРАПЕКС ПД, що приймалика 3 раз на добу, кули еквівалентими.

Прийом таблеток пролонгованої дії МІРАПЕКС ПД 1 раз на добу спричиняє рідші коливання концентрації праміпексолу у плазмі крові протягом 24 годин

порівняно з прийомом таблеток праміпексол з негайним вивільненням 3 рази на добу. Максимальні концентрації у плазмі крові досягаються приблизно через 6 годин після прийому таблеток пролонгованої дії МІРАПЕКС ПД 1 раз на добу. Стабільна дія досягається щонайбільше через 5 дінія постійного введення дози.

Одночасний прийом разом з їжею загалом не впливає на біодоступність

мілексолу. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина.

Реєстраційні посвідчення: UA/3432/02/01, UA/3432/02/02, UA/3432/02/03.

*Повна інформація міститься в Інструкції для медичного застосування препарату Мірапекс ПД.

www.health-ua.com

доза оставалась стабильной в течение 26 нед, на протяжении которых с целью повышения вероятности удержания пациентов в исследовании допускался открытый прием леводопы у больных с недостаточным контролем паркинсонизма. После 18 нед терапии планировалось провести промежуточный анализ для оценки преимуществ прамипексола ER над плацебо по шкале UPDRS II+III (первичная конечная точка). Задачей анализа, осуществляемого после 33 нед лечения, было продемонстрировать, что прамипексол ER как минимум не уступает прамипексолу IR по суммарной оценке UPDRS II+III (первичная конечная точка).

Через 18 нед среднее изменение суммарной оценки UPDRS II+III составило -7,4±1,1 в группе прамипексола ER по сравнению с -2,7±1,3 в группе плацебо (p=0,001 vs плацебо) и -7,5±1,1 в группе прамипексола IR (p=0,0006 vs плацебо). Статистически значимое преимущество обоих препаратов прамипексола над плацебо проявилось начиная с 4-й недели и сохранялось до завершения исследования. Через 33 нед изменение оценки UPDRS II+III в группах прамипексола IR и прамипексола ER составило -8,7 и -8,2; это означает, что прамипексол с продленным высвобождением по эффективности как минимум не уступает прамипексолу с быстрым высвобождением действующего вещества. Кроме того, прамипексол ER через 33 нед терапии, как и через 18 нед, достоверно превосходил плацебо (среднее изменение оценки UPDRS II+III -8,2 vs -1,2 в группе плацебо; р<0,0001). Высокая эффективность прамипексола в устранении симптомов БП ассоциировалась с уменьшением потребности в экстренном приеме леводопы — этот препарат использовали 7,0 и 4,3% пациентов, получавших прамипексол ER и прамипексол IR, и 21,4% больных группы плацебо. Преимущество обеих лекарственных форм прамипексола над плацебо также было продемонстрировано по вторичным конечным точкам, включая количество пациентов с терапевтическим ответом по шкалам CGI-I (41,4% ER, 45,1% IR vs 20,6% плацебо; p=0,0003 и p<0,0001), PGI-I (34,4% ER, 32,4% IR vs 16,5% плацебо; p=0,0008 и p=0,002) и UPDRS II+III (66,7% ER, 63,8% IR vs 35,0% плацебо; p<0,0001)

Перевод с обычной лекарственной формы на прамипексол ER

Исследование Rascol и соавт. (2010) было посвящено оценке эффективности, безопасности и переносимости перевода пациентов с БП ранних стадий, получающих прамипексол IR, на лечение прамипексолом ER. После 2-4 нед открытого приема прамипексола IR 3 раза сутки больных рандомизировали в соотношении 2:1 для перехода на терапию прамипексолом ER или продолжения приема прамипексола IR в той же дозировке. При необходимости (с целью повышения эффективности и/или переносимости) через 4 и 5 нед лечения допускалось одно изменение дозы; на протяжении последующих 4 нед доза препарата оставалась стабильной. Первичной конечной точкой служил процент пациентов, успешно переведенных на прамипексол ER (с коррекцией дозы или без нее), в конце 9-й недели лечения, при этом переход на новый препарат считался успешным при отсутствии ухудшения симптоматики UPDRS II+III >15% по сравнению с исходными показателями и отсутствии побочных эффектов, послуживших причиной досрочного выхода из исследования. В результате на прамипексол ER были успешно переведены 84,5% пациентов, в том числе 80,6% — без необходимости изменения дозы. Средние дозы прамипексола ER и прамипексола IR после 9 нед терапии составили 2,75 и 2,83 мг/сут соответственно.

Удобство для пациентов

Низкий комплайенс негативно отражается на результатах лечения многих заболеваний, в том числе БП. Нерегулярный прием назначенного препарата ассоциируется с недостаточным контролем симптомов, ухудшением качества жизни, снижением эффективности терапии и повышением

затрат на лечение. Среди наиболее значимых причин низкого комплайенса - опасения по поводу возможного развития побочных эффектов, деменция и сложные схемы приема препарата, не совместимые с обычным укладом жизни. В одном из исследований было показано, что худшая приверженность к лечению была более характерна для больных молодого возраста, а также для пациентов, находящихся на сложных схемах терапии, страдающих депрессией и имеющих низкое качество жизни (Grosset et al., 2005). Позднее эти же авторы выявили обратную связь между комплайенсом и суточной кратностью приема препарата у пациентов с БП и установили, что недостаточная приверженность к лечению ассоциируется с худшими двигательными оценками (UPDRS), более частыми пропусками работы и меньшей подвижностью (PDQ39) (Grosset et al., 2009). В этом исследовании все показатели, характеризующие комплайенс, были достоверно лучше при лечении препаратами (в т.ч. АД) с однократным приемом в сутки по сравнению с приемом лекарств с дозированием 3 раза в сутки. Таким образом, появление лекарственных форм АД, принимаемых 1 раз в сутки, обеспечивает преимущества в лечении БП, выходящие за рамки более высокой эффективности и/или безопасности. Наконец, с точки зрения пациентов такая схема лечения ассоциируется с максимальным удобством и простотой в использовании, особенно на ранних стадиях БП, когда возможно назначение монотерапии.

Прием прамипексола ER также может способствовать улучшению контроля ночных симптомов БП. Кроме того, фармакокинетический профиль лекарственной формы с продленным высвобождением может обеспечивать снижение риска периферических дофаминергических побочных эффектов, таких как тошнота и рвота, а также побочных реакций центрального происхождения, включая дневную сонливость и заторможенность, что связано с отсутствием быстрого роста плазменных уровней и высоких пиковых концентраций, характерных для лекарственных форм с быстрым высвобождением.

Безопасность и переносимость

Анализ объединенных данных, полученных в клинических исследованиях при ранних и поздних стадиях БП, показал, что прамипексол ER и прамипексол IR имеют сопоставимый профиль безопасности и одинаково хорошо переносятся.

Выводы

Прамипексол широко применяется для симптоматической терапии БП как ранних, так и поздних стадий. Лекарственная форма с продленным высвобождением (ER) обеспечивает стабильную концентрацию прамипексола на протяжении 24 ч при приеме препарата всего 1 раз в сутки. В двойных слепых рандомизированных контролируемых исследованиях с участием пациентов как с ранними, так и поздними стадиями БП было продемонстрировано, что прамипексол ER по эффективности как минимум не уступает прамипексолу IR, и обе лекарственные формы препарата достоверно превосходят плацебо. Перевод со стандартной формы на форму с продленным высвобождением можно осуществлять на следующий день, при этом более чем у 80% пациентов коррекция дозы не требуется. Потенциальные преимущества прамипексола ER включают более высокий комплайенс, а также улучшенный контроль лневных и ночных симптомов. Наконец, с точки зрения пациента возможность принимать препарат 1 раз в сутки является несомненным преимуществом в отношении удобства лечения, особенно в случае стартовой монотерапии БП ранних стадий.

Список литературы находится в редакции. Статья печатается в сокращении.

Hametner E.-M., Seppi K., Poewe W. Role and clinical utility of premipexole extended release in the treatment of early Parkinson's disease. Clinical Interventions in Aging 2012; 7: 83-88.

Перевод с англ. **Алексея Терещенко**

ПЕРЕДПЛАТА НА 2013 РІК!

Здоров'я України

Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за каталогом видань України 2013 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 391-54-76.

«Медична газета «Здоров'я України» Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Науково-практичний журнал для лікарів, яких цікавлять проблеми

Передплатний індекс— 37633 Періодичність виходу— 4 рази на рік Вартість передплати— 200,00 грн

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-кому відділенні банку;
- ◆ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- вказати адресу доставки примірників.

Наші реквізити:

 $p/p\ 26000052613363\ \Phi KB\ «Приватбанк», розрахунковий центр, МФО 320649, код СДРПОУ 38419785$

Наша адреса: «Медична газета «Здоров'я України», ОЗ151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 1

Телефон відділу передплати (044) 391-54-76, **e-mail:** podpiska@health-ua.com

X							,															\	0
					ров'я України 21 сторіччя"	<i>ү</i> нковий центр	МФО банку:	3 2 0 6 4 9			Касир:					ров'я України 21 сторіччя"	иковий центр	МФО банку:	3 2 0 6 4 9			Касир:	
					ТОВ "Тематичний Проект "Здоров'я України 21 сторіччя"	ФКВ "Приватбанк", розрахунковий центр	Розрахунковий рахунок:	0 5 2 6 1 3 3 6 3			Бухгалтер:					ТОВ "Тематичний Проект,,3доров'я України 21 сторіччя"	ФКВ "Приватбанк", розрахунковий центр	Розрахунковий рахунок:	0 5 2 6 1 3 3 6 3				
							Posp	2 6 0 0 0			Контролер:	-						Posp	2 6 0 0 0			Контролер:	
	Дата здійснення операції	Сума:	Платник:	Місце проживання:		Отримувач:	Код ЄДРПОУ:	3 8 4 1 9 7 8 5	Призначення та період	платежу:	Платник:	Дата здійснення операції	Сума:	Платник:	Місце проживання:	(Отримувач:		3 8 4 1 9 7 8 5	Призначення та період	платежу:	Платник:	
4	кннэпмодівоП										кіµньтия У										e		