

Прамипексол уменьшает леводопайндуцированные дискинезии у пациентов с болезнью Паркинсона

Леводопа остается золотым стандартом терапии болезни Паркинсона (БП), но ее длительный прием часто приводит к двигательным осложнениям, таким как леводопайндуцированные дискинезии (ЛИД). При появлении дискинезий приходится уменьшать дозу леводопы, что закономерно ухудшает контроль симптомов и снижает качество жизни пациентов. Поэтому поиск более эффективных стратегий борьбы с ЛИД является актуальным.

Считается, что в основе патогенеза ЛИД лежит усиление нейротрансмиссии в проводящих путях стриатума, опосредованное дофаминовыми рецепторами D1-подтипа. В экспериментах на модели паркинсонизма у приматов Aubert I. et al. (2005) обнаружили, что повышенная чувствительность D1-рецепторов является причиной ЛИД, в то время как в других экспериментах агонисты D3-рецепторов уменьшали выраженность лекарственных дискинезий с сохранением терапевтического эффекта леводопы (Bezzard E. et al., 2003; Malik P. et al., 2004). В недавно опубликованном клиническом исследовании японских авторов (H. Utsumi, Y. Okuma, O. Kano et al., 2013) тестировалась гипотеза о том, что назначение неэрголинового агониста дофаминовых рецепторов с выраженной аффинностью к подтипу D3 (прамипексол) может улучшать течение ЛИД у пациентов, которые принимают леводопу и эрголиновые агонисты D1/D2 дофаминовых рецепторов, без ухудшения контроля симптомов паркинсонизма.

Материал и методы

В многоцентровое рандомизированное открытое исследование включили когнитивно сохранных мужчин и женщин с подтвержденным диагнозом БП, которые получали терапию леводопой в комбинации с агонистами D1/D2 дофаминовых рецепторов в течение не менее 4 нед до начала исследования и испытывали дискинезии пика дозы. Исследование проводилось с января 2007 по июнь 2009 г. на базе 12 лечебных учреждений г. Токио (Япония). Пациентов рандомизировали на две группы:

1) группа адолювантной терапии — прамипексол присоединяли к текущей схеме лечения без изменения доз и режима приема других препаратов;

2) группа переключения — пациентов переводили с приема других дофаминовых агонистов (бромкриптин, перголида или каберголина) на эквивалентные дозы прамипексола.

В группе адолювантной терапии пациенты принимали прамипексол с дозы 0,5 мг/сут (после завтрака и обеда), затем дозу повышали до 0,75 мг/сут во вторую неделю, 1,0 мг/сут — на третьей неделе и 1,5 мг/сут — на четвертой неделе. Если дискинезия исчезала уже в период титрации дозы, достигнутую дозу оставляли в качестве поддерживающей на весь курс лечения. Если возникали побочные эффекты, дозу прамипексола разрешалось снижать. По протоколу исследования, дозы других противопаркинсонических препаратов должны были оставаться неизменными. Общая длительность терапии прамипексом составляла 24 нед в обеих группах.

Влияние прамипексола на ЛИД оценивали по шкале CAPSIT (Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies). Кроме того, до и после лечения определяли стадию БП по Hoehn-Yahr (в периоды «включения»), оценивали симптомы заболевания по частям II, III и IV шкалы UPDRS и качество жизни пациентов по опроснику PDQ-39.

Результаты

В исследование включили 34 пациента (12 мужчин и 22 женщины, возраст которых составил в среднем $67,9 \pm 6,4$ года), из них 18 рандомизировали в группу адолювантной терапии и 16 — в группу переключения. Исходные характеристики пациентов не различались между группами. В общей популяции стаж БП составил $12,3 \pm 5,5$ года, пациенты испытывали дискинезии пика дозы в среднем в течение 3,5 лет. Стаж заболевания и длительность ЛИД достоверно не различались между группами. За весь период исследования стадийность БП по Hoehn-Yahr не изменялась.

Средняя доза прамипексола составила $1,7 \pm 1,0$ мг/сут за весь курс лечения; в группе адолювантной терапии — $1,2 \pm 0,4$ мг/сут, в группе переключения — $2,1 \pm 1,2$ мг/сут. Все пациенты продолжали принимать леводопу. Эрголиновые агонисты дофамина по протоколу исследования продолжали принимать 18 пациентов группы адолювантной терапии. Кроме того, 7 из 34 пациентов принимали холинолитики, 13 — селегилин, 15 — амантадин, 4 — энтакапон, один пациент из группы переключения принимал дроксидапу.

Данные о длительности терапии леводопой до начала исследования не предоставлялись. Дозы леводопы в ходе исследования не изменялись, за исключением одного пациента из группы переключения. Средние дозы леводопы достоверно не различались между группами переключения

и адолювантной терапии: 406 ± 162 мг/сут и 503 ± 210 мг/сут соответственно до начала терапии; 400 ± 160 мг/сут и 503 ± 210 мг/сут — после терапии прамипексом.

Изменения по шкале CAPSIT

В общей популяции исследования оценки по шкале CAPSIT достоверно уменьшились после 24-недельной терапии ($p < 0,01$ по сравнению с исходными), что подтверждает положительное влияние прамипексола на ЛИД. Различия стали достоверными уже со второй недели лечения, а максимальный эффект наблюдался между 12-й и 24-й неделями приема прамипексола.

В группе адолювантной терапии, несмотря на достоверное уменьшение оценок по CAPSIT, на 4-й неделе, через 24 нед различия уже не достигали статистической достоверности по сравнению с исходными оценками. В группе переключения на прамипексол достоверное улучшение по CAPSIT наблюдалось с 4-й и продолжалось до 24-й недели ($p < 0,01$ по сравнению с исходными оценками).

Изменения по шкале UPDRS

В общей популяции исследования отмечалось достоверное уменьшение оценок по части III шкалы UPDRS на 24-й неделе по сравнению с исходными ($p < 0,01$), что отражает улучшение в сфере двигательных симптомов БП. В группе адолювантной терапии оценки по части III шкалы UPDRS не изменились, но в группе переключения достоверное улучшение наблюдалось во все временные периоды исследования вплоть до 24-й недели ($p < 0,05$).

Кроме того, на фоне приема прамипексола наблюдалось достоверное уменьшение оценок по части II шкалы UPDRS ($p < 0,05$ в общей популяции по сравнению с исходными), причем эта тенденция была схожей в обеих группах.

В общей популяции исследования достоверной динамики выраженности дискинезий по части IV шкалы UPDRS не было, хотя в отношении двигательных флуктуаций наблюдалась тенденция к улучшению. При анализе в группах также отмечалась тенденция к уменьшению двигательных флуктуаций, которая не достигла статистической достоверности.

Влияние на качество жизни

В общей популяции исследования оценки по PDQ-39 достоверно уменьшились на 4-й и 24-й неделях по сравнению с исходными ($p < 0,01$), что отражает повышение качества жизни пациентов. В группе адолювантной терапии оценка по PDQ-39 оставалась без изменений вплоть до 24-й недели, однако в группе переключения на прамипексол достоверное улучшение отмечалось во все временные периоды исследования ($p < 0,05$).

Безопасность

Всего три пациента сообщили о побочных эффектах: два — в группе адолювантной терапии и один — в группе переключения. У двух пациентов в группе адолювантной терапии усилились дискинезии, что было расценено как действие прамипексола. У пациента, которого перевели на прамипексол, усилились нарушения в фазу «выключения», но исследователи не могли однозначно связать это с приемом прамипексола.

Обсуждение и выводы

Результаты исследования указывают на возможную эффективность прамипексола в устранении двигательных осложнений терапии леводопой, включая дискинезию пика дозы (что определили по шкале CAPSIT) и феномен истощения дозы (что установили по части IV шкалы UPDRS). Как при добавлении к текущей терапии, так и при переключении с эрголиновых агонистов дофамина прамипексол продемонстрировал свойства уменьшать ЛИД без ослабления контроля симптомов паркинсонизма. В то же время обращают на себя внимание худшие результаты уменьшения ЛИД в группе адолювантной терапии. Это можно объяснить продолжающимся влиянием эрголиновых агонистов дофамина на D1-рецепторы, что нивелирует балансирующий эффект прамипексола. Кроме того, прамипексол оказывал существенное положительное влияние на качество жизни пациентов и хорошо переносился.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



ФАРМАСТАРТ
неврология • психиатрия
ПРАМИПЕКС
(ПРАМИПЕКСОЛ)



- Доказанная эффективность в моно- и комбинированной терапии с леводопой на ранних и поздних стадиях болезни Паркинсона¹
- Достоверно уменьшает моторные осложнения²
- Произведен из субстанции фирмы Chr. Olesen Synthesis A/S., Дания³
- Один из самых доступных по цене прамипексолов в Украине⁴

1. Stowe R.L., Ives N.J., Clarke C., et al. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(2):CD006564.
2. European Journal of Neurology 2013; 20: 5-15. Summary of the recommendations of the EFNS/MD5-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease.
3. Регистрационное свидетельство на лекарственное средство РС. МЗ Украины UA/13248/01/01, РС. МЗ Украины UA/13248/01/02.
4. Ежегодник Аптека №45 (916) 18 ноября 2013 г.

Состав. Действующее вещество: прамипексола дигидрохлорида моногидрат; 1 таблетка содержит прамипексола дигидрохлорида моногидрата 0,25 мг или 1,0 мг; **Фармакотерапевтическая группа.** Дофаминергические средства. Агонисты дофамина. Код АТС N04B C05. **Показания.** Идиопатическая болезнь Паркинсона (как монотерапия или в комбинации с леводопой). Симптоматическое лечение идиопатического синдрома несложных ног. **Побочные реакции.** Психические расстройства: расстройства поведения (рефлекторные симптомы расстройства контроля над возбуждением и компульсивное поведение), в частности переключение, патологическая тяга к посещению магазинов, гиперсексуальность и патологическая тяга к азартным играм; нарушение сна, спутанность сознания, мания, галлюцинации, гиперфагия, бессонница, расстройства либидо (увеличение или снижение), паранойя, беспокойство. **Фармакодинамика.** Прамипексол является дофаминовым агонистом с высокой селективностью и специфичностью к дофаминовым рецепторам подтипа D2, имеет подавляющее родство к D3-рецепторам и отличается полной внутренней активностью. **Категория отпуска.** По рецепту.

ЛЕВОКОМ / ЛЕВОКОМ ретард (ЛЕВОДОПА КАРБИДОПА)



- Золотой стандарт лечения пациентов с болезнью Паркинсона¹
- Улучшает качество жизни, уменьшая выраженность двигательных расстройств и потребность в постороннем уходе²
- Один из самых доступных по цене в Украине³

1,2. Block G., Liss C., Reines S., Jr J., Nibbelink D., (1997). Comparison of immediate-release and controlled release carbidopa / levodopa in Parkinson's disease. The CR First Study Group. Eur. Neurol., 37(1):23-27.
3. Ежегодник: «Аптека» №14 (835) 9 апреля 2012 г.

Состав. 1 таблетка пролонгированного действия содержит леводопы 200 мг, карбидопы 50 мг. 1 таблетка содержит леводопы 25 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Противопаркинсонические средства. ДОФА и ее производные. Код АТС N04B A02. **Показания.** Лечение идиопатической болезни Паркинсона, симптоматический паркинсонизм. **Побочные действия.** Дискинезии, дистонические и другие непроизвольные движения, подергивания мышц и блефароспазм, изменение психического статуса, депрессия, деменция. **Способ применения и дозы.** Оптимальную суточную дозу препарата необходимо тщательно подбирать для каждого пациента. Дозирование зависит от индивидуальных реакций на препарат, возраста и веса пациента, течения болезни. Для больных, начинающих лечение препаратом, начальная доза составляет 0,5 таблетки 1-2 раза в сутки. При необходимости можно увеличить дозу препарата на 0,5-1 таблетку в сутки или через день до максимальной суточной дозы 8 таблеток. **Категория отпуска.** По рецепту.

Информация для специалистов здравоохранения. Для получения детальной информации ознакомьтесь с инструкцией для медицинского применения лекарственного средства. О нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете сообщить в ООО «Фарма Старт» по телефону (044) 281-23-33.



Мы делаем качественное лечение доступным!

ООО «Фарма Старт», Украина, 03124, г. Киев, бульв. И. Лепсе, 8
Тел.: (+38 044) 281-23-33 • www.phs.ua