

И.Н. Карабань, д.м.н., профессор, Н.В. Карасевич, к.м.н., Н.В. Карабань, д.м.н., ГУ «Институт геронтологии НАМН Украины» им. Д.Ф. Чеботарева, г. Киев

Агонист дофаминовых рецепторов прамипексол: от исследований до клинического применения в лечении болезни Паркинсона

Современные требования к медикаментозной терапии любого хронического прогрессирующего заболевания подразумевают достижение оптимальной компенсации клинической симптоматики с целью обеспечения социальной (семейной, бытовой и профессиональной) адаптации больного. Иными словами, речь идет о поддержании качества жизни пациентов на максимально возможном уровне, опираясь на последние достижения фармакотерапии болезни Паркинсона (БП). Очевидно, что успех может быть достигнут только при правильном выборе тактики лечения у каждого конкретного больного. Появление новых препаратов для лечения БП открывает, с одной стороны, более широкие возможности терапии, с другой – усложняет выбор врача при назначении препаратов в индивидуальном режиме дозирования. Это должно предусматривать возраст пациента к началу болезни, степень тяжести БП, доминирующую клиническую форму, известную клиническую эффективность препаратов и их побочные эффекты, наличие деменции, депрессии, сопутствующих соматических заболеваний (артериальная гипертензия, сахарный диабет и т.д.).

Современная стратегия лечения больных БП предусматривает применение средств патогенетического воздействия при одновременной профилактике побочных явлений лекарственной терапии, возникающих по причине значительной токсичности многих противопаркинсонических препаратов при их длительном применении.

Основные направления патогенетической терапии БП на сегодняшний день сводятся к следующим позициям: регуляция дофаминергической (ДА) нейротрансмиссии в функциональных условиях ДА-синапса и пула ДА-нейронов; управление синтезом дофамина путем воздействия на недофаминергическую нейротрансмиссию; уменьшение степени прогрессирования заболевания с помощью нейропротекции поврежденных ДА-нейронов.

Несмотря на то что препараты леводопы считаются наиболее эффективными в лечении БП, большинство неврологов откладывают их назначение до более позднего срока во избежание раннего развития моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий. В последние годы в качестве препаратов выбора для патогенетического лечения БП применяют агонисты дофаминовых рецепторов (АДР). Это позволяет на ранней стадии БП уменьшить выраженность тремора покоя, ригидности и акинезии, а также отсрочить назначение препаратов леводопы.

Основным преимуществом АДР является прямое их действие на рецепторы, в том числе и постсинаптические. Благодаря этому фармакодинамическое действие осуществляется в обход дегенерирующих нейронов и не связано с превращением леводопасодержащих препаратов в дофамин.

До момента открытия различных подтипов дофаминовых рецепторов оставалось непонятным, каким образом разнообразие двигательных, поведенческих, психических функций при БП реализуется только одним медиатором дофамина. В 80-е годы прошлого века были идентифицированы D₁ и D₂ подтипы дофаминовых рецепторов. Впоследствии были выделены 5 подтипов дофаминовых рецепторов, которые функционально связаны с семействами D₁ и D₂-рецепторов (рис. 1).



Рис. 1. Номенклатура дофаминовых рецепторов

Различные подтипы дофаминовых рецепторов отличаются локализацией на пре- и постсинаптических мембранах и разным аффинитетом к эндогенному дофамину и дофамину, синтезированному из экзогенной леводопы. Антипаркинсонический эффект агонистов этих рецепторов связан со стимуляцией D₂-рецепторов.

АДР способны непосредственно стимулировать дофаминовые рецепторы на стриарных нейронах (в том числе и постсинаптические) в обход дегенерирующих нигростриарных клеток, имитируя действия эндогенного медиатора. АДР подразделяют на два класса – эрголиновые (бромокриптин, перголид, лизурид, каберголин) и неэрголиновые (прамипексол, пирибедил, ропинирол, апоморфин). Достоинством неэрголиновых АДР является узкий спектр побочных эффектов, не включающий вазоспазм, эритромелалгию, плевропульмональный и забрюшинный фиброз. Эффект АДР зависит от типа дофаминовых рецепторов, с которыми они взаимодействуют. Традиционно выделяют два основных подтипа дофаминовых рецепторов – D₁ (подгруппы D₁ и D₅) и D₂ (подгруппы D₂, D₃ и D₄). Рецепторы подтипа D₂ локализируются на холинергических и ГАМК-ергических нейронах стриатума и ДА-нейронах черной субстанции; рецепторы подтипа D₁ – на стриарных нейронах, проецирующихся на ретикулярную часть черной субстанции. Эрголиновые препараты с высокой аффинностью связываются с D₂-рецепторами и в то же время проявляют различную степень аффинности к D₁-рецепторам, адренергическим и серотониновым рецепторам 5HT-типа. Современные препараты (неэрголиновые), напротив, с высокой аффинностью связываются только с D₂- и D₃-рецепторами; прамипексол сильнее связывается с D₃-рецепторами.

В доказательную базу фармакокинетики АДР прочно вошла методика нейровизуализации, которая может предоставить маркер функциональной целостности нигростриарной системы посредством измерения либо потребления стриатумом меченого ¹⁸F диоксифенилаланина (фтор-ДОФА) при позитронно-эмиссионной томографии (FD-PET), или потребления 2β-карбометокси-3β-[иодофенил]-тропана (β-CIT) при однофотонной позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (β-CIT-SPECT). Нейровизуализация с применением FD-PET оценивает способность дофаминергических нейронов декарбоксилировать и накапливать леводопу/дофамин, а β-CIT-SPECT отражает плотность транспортеров дофамина на пресинаптических дофаминовых окончаниях. Оба визуализационных метода выявляют у больных БП характерную картину асимметричной утраты сигнала, главным образом, в задней части скорлупы. Исследования с продолжительным наблюдением показали,

что оба эти маркера линейно снижаются по мере прогрессирования БП, а перекрестные исследования показали корреляцию с оценкой брадикинезии в далеко зашедших случаях, когда компенсаторные изменения маловероятны. На основании этих соображений скорость снижения потребления фтор-ДОФА стриатумом при FD-PET и β-CIT при β-CIT-SPECT была использована в качестве основной конечной точки при исследовании возможного нейрозащитного действия агонистов дофамина.

Как известно, нейрохимический дисбаланс при БП сводится к угнетению синтеза дофамина и повышению выработки глутамата и ацетилхолина, поэтому основным направлением фармакотерапии является стимуляция дофаминергического межнейронного взаимодействия. АДР полностью соответствуют этой цели.

АДР связываются с пре- и постсинаптическими дофаминовыми нейрональными структурами, имитируя действие эндогенного дофамина в обход апоптотизированных ДА нейронов. При этом их клиническая эффективность не снижается по мере прогрессирования заболевания, поскольку они не участвуют в синтезе дофамина из поступающей экзогенной леводопы.

По сравнению с препаратами леводопы АДР обладают рядом важных преимуществ. Во-первых, АДР напрямую стимулируют дофаминовые рецепторы, в то время как леводопа является лишь метаболическим предшественником дофамина и обладает невысокой биодоступностью. АДР не конкурируют с белками пищи в процессе всасывания из желудочно-кишечного тракта и транспорта через гематоэнцефалический барьер.

АДР обладают более длительным периодом полувыведения, чем большинство леводопасодержащих препаратов, что обуславливает более продолжительное и близкое к физиологическому взаимодействие с дофаминовыми рецепторами, отодвигая сроки развития моторных флуктуаций и снижая риск возникновения лекарственных дискинезий, патогенез которых связан с нефизиологическим, пульсирующим ритмом стимуляции дофаминовых рецепторов. Если АДР назначаются 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. При этом на фоне приема АДР появляется возможность снизить суточную дозу препаратов леводопы на 10-30%.

На ранних стадиях БП клиническая эффективность АДР в режиме монотерапии сопоставима с эффективностью препаратов леводопы. Эти препараты также могут комбинироваться с амантадином, селегилином и холинолитиками. На поздних стадиях БП они применяются в комбинации с леводопой.



И.Н. Карабань

АДР эффективно корректируют три основных двигательных симптома БП: тремор, который считается одним из самых резистентных к терапии, ригидность и гипокинезию. Кроме того, АДР влияют и на аффективную сферу, снижая выраженность депрессии и тревоги. Также следует отметить, что АДР продемонстрировали высокую эффективность в лечении синдрома беспокойных ног, который встречается примерно у 40% пациентов с БП и значительно снижает качество жизни из-за выраженного влияния на сон.

Как уже отмечалось, в центральной нервной системе (ЦНС) выделяют 5 подтипов ДА рецепторов, часть из которых расположена субкортикально, часть – в коре головного мозга. Селективность взаимодействия с ними отдельных АДР определяет клинические и побочные эффекты препаратов. Из всех АДР прамипексол обладает самым высоким сродством к D₂ и D₃ подтипам рецепторов, но не взаимодействует с подтипом D₁. Именно со стимуляцией D₂-рецепторов связывают способность препарата уменьшать выраженность основных двигательных симптомов паркинсонизма, в то время как лекарственные дискинезии возникают вследствие стимуляции D₁-рецепторов. Также известно, что D₃-рецепторы, расположенные в мезолимбической ДА системе, вовлечены в процессы высшей нервной деятельности, а именно в формирование настроения и поведения. Преимущественной стимуляцией D₃-рецепторов объясняются антидепрессивные и антиангедонические (повышающие степень наслаждения жизнью) свойства прамипексола.

Исследование CALM-PD (Comparison of the Agonist Pramipexole With Levodopa on the Motor Complication in Early PD) стало первым контролируемым клиническим испытанием, в котором сравнивали отдаленные эффекты ДА терапии у 301 пациента, нуждающегося в противопаркинсонической терапии. Участников рандомизировали для активной монотерапии прамипексолом или леводопой; начиная с 11-й недели в обеих группах лечение разрешалось дополнить открытым назначением леводопы. Главной конечной точкой было время до первого появления любого из трех ДА осложнений: феномена истощения эффективности терапии, дискинезий или флуктуаций периодов «включения» и «выключения».

Установлено, что у пациентов, получавших прамипексол в качестве стартовой терапии, значительно реже развивались феномен истощения, дискинезии и двигательные флуктуации (28%) по сравнению с больными, принимавшими леводопу

(51%) – относительный риск (ОР) 0,45; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,30–0,66; $p < 0,001$. В то же время было отмечено большее среднее улучшение общей оценки по шкале UPDRS на 23,5 мес лечения по сравнению с начальным показателем в группе леводопы (прамипексол – 4,5; леводопа – 9,2 балла; $p < 0,001$). Дневная сонливость встречалась чаще у пациентов, получавших прамипексол (32,4% против 17,3% в группе леводопы; $p = 0,003$). По окончании исследования у пациентов, рандомизированных для приема леводопы, произошло большее улучшение по двигательным подшкалам UPDRS, чем в группе прамипексола (7,3 и 3,4 балла соответственно; $p < 0,001$). Тем не менее средние показатели качества жизни между группами лечения достоверно не различались.

Способность прамипексола замедлять прогрессию заболевания изучали в подисследовании CALM-PD-CIT, в котором у 56 пациентов с ранними стадиями БП проводили визуализацию транспорта дофамина – маркера количества функционирующих ДА нейронов – в начале исследования и через 22, 32, и 46 мес лечения. По данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), средняя потеря стриарного захвата по сравнению с начальным уровнем значительно снижалась в группе прамипексола по сравнению с группой леводопы.

Агонисты дофаминовых рецепторов в лечении БП

Леводопа остается самым эффективным препаратом для симптоматического лечения двигательных проявлений БП. Ни один другой лекарственный препарат не может сравниться с ней по способности подавлять симптомы паркинсонизма, особенно у пациентов с поздними стадиями заболевания. Однако по мере лечения эффективность леводопы начинает ослабевать; каждая доза эффективна в течение все более короткого времени, и все более заметными становятся леводопа-индуцированные побочные эффекты – феномен истощения эффекта одноразовой дозы.

Известно, что развитие моторных флуктуаций коррелирует со степенью нигростриарной дегенерации и периодом полужизни ДА препарата, используемого для лечения БП. Существует достаточно доказательств того, что нефизиологическая, интермиттирующая или пульсирующая активация дофаминовых рецепторов головного мозга приводит к развитию двигательных осложнений БП путем индукции пластических изменений в стриарных нейронах. Эксперименты на животных и исследования с участием пациентов с БП привели к концепции, согласно которой предотвратить пульсирующую стимуляцию дофаминовых рецепторов и избежать двигательных осложнений можно с помощью непрерывной доставки ДА препарата.

Многочисленные проспективные двойные слепые контролируемые исследования показали, что у пациентов с ранними стадиями БП начало терапии с длительно действующим агонистом дофамина ассоциируется с более низким риском двигательных осложнений по сравнению со стартовой терапией леводопой.

Агонисты дофамина уже давно применяются в симптоматическом лечении БП. Это хорошо переносимые и эффективные противопаркинсонические средства, применение которых сопровождается, в частности, существенным снижением скорости развития двигательных осложнений в сравнении с таковыми при применении леводопы. Они также проявляют свойства, привлекавшие внимание исследователей, разрабатывающих методы нейрозащитного лечения. В частности, они являются антиоксидантами, снижают скорость метаболизма леводопы и таким образом уменьшают образование свободных радикалов в ходе этого процесса, могут

уменьшать эксайтотоксичность вследствие чрезмерной активности субталамических ядер, отмечаемой при БП, а также оказывают антиапоптотическое действие в различных клеточных моделях.

На основании этих находок были выполнены 2 проспективных двойных слепых клинических исследования для оценки влияния агонистов дофамина на скорость прогрессирования впервые диагностированной БП с применением визуализационных маркеров в качестве конечных точек. В первом из этих исследований (CALM-PD-CIT) больных с впервые диагностированной БП случайным образом распределяли в группы, в которых назначалось первоначальное лечение либо агонистом дофамина прамипексолом, либо леводопой. Для оценки плотности транспортеров дофамина выполнялось определение потребления β -CIT стриатумом при ОФЭКТ исходно и с различными промежутками времени на протяжении 5-летнего периода исследования. У больных, получавших прамипексол, отмечено достоверное снижение на 25% скорости снижения потребления β -CIT по сравнению с больными, которым изначально была назначена леводопа. Во втором исследовании (REAL-PET – Requir as Early Therapy versus L-dopa) больных с ранее нелеченной БП рандомизировали в группы для начального лечения агонистом дофамина ропиниролом или леводопой. В этом исследовании у больных, получавших агонист, снижение скорости потребления фтор-ДОФА при позитронно-эмиссионной томографии было достоверно ниже на 35% по сравнению с больными, получавшими леводопу. Интересно, что ни в одном из этих исследований не было отмечено сопутствующее преимущество клинического действия агониста дофамина.

АДР (прамипексол) и нейропротекция

Сегодня наблюдается новый виток исследовательской активности в изучении нейропротекции в лечении БП. Особенностями дизайна современных исследований по изучению возможных нейропротекторов являются большие размеры популяции пациентов и длительные сроки наблюдения за ними. Только так можно определить, способен ли конкретный препарат замедлить процессы нейродегенерации. Подобное исследование проводится в настоящее время и с прамипексолом. В июне этого года на XII Международном конгрессе по БП и двигательным расстройствам был представлен дизайн исследования PROUD (Assessment of Potential Impact of Pramipexole on Underlying Disease), в котором сравнивались стратегии раннего и отсроченного назначения прамипексола пациентам с нововыявленной БП для проверки гипотезы о том, что раннее назначение препарата может замедлить ухудшение двигательной функции у пациента с начальными стадиями БП. Уникальность исследования состоит в том, что в него включена параллельная

нейровизуализационная ветвь SPECT, в рамках которой методом позитронно-эмиссионной томографии параллельно с оценкой клинических исходов терапии будет определяться степень дегенерации нейронов головного мозга, то есть степень прогрессии морфологического субстрата болезни.

Также заслуживает внимания нейропротективный потенциал АДР, который, по предварительным данным, может быть связан с несколькими механизмами:

- уменьшением синаптического кругооборота дофамина;
- антиоксидантным эффектом вследствие стимуляции D_1 -рецепторов и синтеза эндогенных белков-антиоксидантов;
- стимуляцией аутоτροφической функции нейронов;
- снижением тонуса субталамического ядра и угнетением выработки глутамата.

В уже упоминавшемся исследовании CALM-PD у небольшой группы пациентов с БП, длительно принимавших прамипексол, по сравнению с группой приема леводопы методом позитронно-эмиссионной томографии было констатировано замедление тенденции к прогрессивному уменьшению поглощения в стриатуме β -CIT – биомаркера функциональной активности ДА нейронов (K. Marek et al., 2003). На фоне приема прамипексола в течение 5 лет у 29 пациентов поглощение [123I] β -CIT по сравнению с исходным снизилось в среднем на 20%, в то время как столь же длительное лечение 27 больных препаратами леводопы по истечении периода наблюдения ознаменовалось 30% снижением. В клиническом понимании это может означать, что АДР способны замедлять прогрессирование нейродегенерации и продлевать годы активной жизни больных.

Прамипексол может сочетаться как с леводопой, так и с противопаркинсоническими препаратами других групп. Период его полувыведения из организма составляет от 8 до 12 часов, в то время как у стандартных лекарственных форм леводопы он равен максимум 1,5 ч. Биодоступность этого АДР – более 90%; прамипексол выводится преимущественно почками и почти не метаболизируется в печени, что важно для пациентов пожилого возраста, которые вынуждены принимать большое количество лекарств.

В многоцентровом исследовании CALM-PD впервые было показано, что у пациентов, которые изначально принимали прамипексол, по сравнению с группой больных, получавших терапию стандартными препаратами леводопы, по результатам 48 мес наблюдения на 20% реже развивались первые моторные флуктуации. В субанализе исследования за двух- и четырехлетний периоды наблюдения было достоверно установлено, что прием прамипексола по сравнению с леводопой позволяет в среднем на 50% снизить риск развития лекарственных дискинезий.

Установлено, что, помимо высокой эффективности в лечении ригидности и акинезии, прамипексол снижал паркинсонический тремор у 16% пациентов с поздними стадиями БП и выраженным тремором покоя в периоды «включения».

В другом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании сравнивали треморолитические свойства прамипексола и плацебо у 83 пациентов с БП и выраженным тремором, резистентным к лекарственной терапии.

По сравнению с плацебо прамипексол значительно (на 34,7%) и достоверно ($p < 0,0001$) уменьшал тремор. Анализ изменений выраженности тремора от визита к визиту показал, что улучшение на фоне лечения прамипексолом повышалось дозозависимо в фазу титрации, после чего оставалось стабильным на протяжении поддерживающей фазы (рис. 2). Средняя суточная доза прамипексола в течение этой фазы исследования составила 4,1 мг. В качестве объективной оценки тремора использовали электромиографию; значительное улучшение было отмечено только в группе прамипексола.

Настроение, мотивация и прамипексол

В последнее время обращают большое внимание на немоторные проявления БП, среди которых значительную роль играет депрессия. В то время как частота депрессии в общей популяции составляет 3–10%, среди пациентов с БП она встречается с частотой 30–90%. Депрессия значительно снижает повседневную активность больных и качество лечения, что в конечном итоге ухудшает прогноз заболевания. Как уже отмечалось, антидепрессивный эффект АДР объясняется их влиянием на мезолимбические D_3 -рецепторы. Кроме того, способность уменьшать проявления депрессии на поздних стадиях БП у этого класса препаратов может быть связана с их выраженным влиянием на двигательные симптомы, в частности со способностью укорачивать периоды «выключения», которые субъективно воспринимаются больными как самое тяжелое проявление заболевания.

В большинстве исследований по изучению антидепрессивного эффекта АДР применялся прамипексол. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ($n = 174$) показано, что эффективность прамипексола при эндогенной депрессии сопоставима с эффективностью популярного антидепрессанта флуоксетина. В дальнейшем антидепрессивный эффект прамипексола подтвердился и в популяции больных БП. Исследование в параллельных группах (P. Vagone, 2006) показало, что на фоне приема прамипексола симптомы депрессии регрессировали у 60,6% пациентов, в то время как эффективность сертралина составила 27,3%, что соответствует средней эффективности большинства антидепрессантов при первичном лечении эндогенного депрессивного расстройства.

F.G. Albert et al. (2009) провели метаанализ 14 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований эффективности прамипексола, для оценки результата использовали степень тяжести моторных нарушений у пациентов с БП. В 7 исследованиях учитывали изменения по шкале UPDRS (I часть) как меру вторичного результата. В 6 из 7 исследований вошли лица с моторными флуктуациями, связанными с терапией препаратами леводопы, в остальные – пациенты, не нуждавшиеся в их приеме. Критерием исключения было наличие у больных симптомов, соответствующих большому депрессивному расстройству.

В метаанализе вошли результаты исследования 480 пациентов (средний возраст 63,3 года, 59,8% мужчин) с исходным количеством баллов > 0 в разделе 3 (настроение) шкалы UPDRS (I часть). Прамипексол и плацебо получали 54,5% и 45,5% лиц соответственно. Существенных



Рис. 2. Средняя оценка тремора (сумма баллов по шкале UPDRS, вопросы 16, 10 и 21) по неделям лечения прамипексолом и плацебо: 1-7 нед – период повышения дозы; 7-11 нед – поддерживающий период; 11-12 нед – снижение дозы (O. Pogarell et al. 2002)

Продолжение на стр. 16.

И.Н. Карabanь, д.м.н., профессор, Н.В. Карасевич, Н.В. Карabanь, ГУ «Институт геронтологии НАМН Украины» им. Д.Ф. Чеботарева, г. Киев

Агонист дофаминовых рецепторов прамипексол: от исследований до клинического применения в лечении болезни Паркинсона

Продолжение. Начало на стр. 14.

возрастных и гендерных различий между группами не наблюдалось, однако длительность заболевания была несколько меньше в группе лиц, которым назначали прамипексол (7,3 и 8,8 года; $p=0,002$). Большинство пациентов находились на поздней стадии заболевания (79,8% в группе прамипексола и 95% – плацебо). По основной оценочной шкале UPDRS (I часть) в разделе 3 (настроение) один балл (эпизоды тоскливого настроения) зарегистрирован у 88,4% больных обеих групп, 2 балла (устойчивая депрессия) – у 8,5% и 11,2% пациентов групп прамипексола и плацебо соответственно, 3 балла (наличие вегетативных симптомов) – у 3,1% и 0,5% соответственно; пациенты с 4 баллами (по UPDRS) в исследованиях, задействованных в метаанализе, не выявлены.

Указывают на улучшение показателей настроения по UPDRS (I часть) у 64,7% больных с БП группы прамипексола в сравнении с 43,4% лиц группы плацебо (ОР 2,41; 95% ДИ 1,62–3,58; $p<0,001$).

Увеличение значений базовых показателей, соответствовавшее клиническому ухудшению, отмечено у 2,5% пациентов, находившихся на терапии прамипексом, и у 5,9% больных группы плацебо (в первой группе по таким показателям, как ухудшение/отсутствие изменений/улучшение – ОР 0,38; 95% ДИ 0,13–1,08).

При анализе динамики мотивационных симптомов в процессе проводимого обследования рассмотрены данные 570 лиц с БП (средний возраст – 64,1 года, 64,9% мужчин), имевших базовые показатели в баллах >0 в разделе 4 (мотивация) по UPDRS (I часть). Из числа обследованных 52,8% и 47,2% больных принимали прамипексол и плацебо (при отсутствии возрастных и гендерных различий между группами). Большинство участников находились на поздней стадии заболевания (83,7% пациентов группы прамипексола и 96,7% – плацебо). По основной оценочной шкале UPDRS (I часть) в разделе 4 (мотивация) одному баллу (нарастание пассивности) соответствовали 75,1% больных групп прамипексола и плацебо, 2 баллам (потеря интереса к нерутинной деятельности) – 20,9% и 21,2% соответственно, 3 баллам (потеря интереса к повседневной деятельности) – 4% и 3,3% соответственно, 4 баллам – один пациент группы плацебо (0,4%), в группе прамипексола таких больных не обнаружили.

Показано улучшение показателей мотивации у 63,2% лиц группы прамипексола и у 45% – плацебо; два небольших исследования ($n=27$, 4,7%) не учитывали в анализе мотивационных признаков вследствие большого значения показателя отношения шансов (ОШ). Для всех случаев регистрации улучшения мотивационных симптомов в сравнении с общим числом пациентов, у которых отсутствовали изменения данных показателей, ОШ составило 2,06 (95% ДИ 1,60–3,35; $p<0,001$). Увеличение значений базовых показателей наблюдалось у 11,8% больных группы прамипексола и у 4,9% – плацебо; ОР ухудшения в группе пациентов, принимавших прамипексол, в сравнении с вариантами без изменений/улучшений изучаемых показателей составил 0,31 (95% ДИ 0,15–0,67; $p<0,002$).

Таким образом, результаты представленного F.G. Albert et al. (2009) метаанализа показывают, что прамипексол оказывает позитивное влияние на симптомы нарушения настроения и мотивации у пациентов с БП (при отсутствии симптомокомплекса большого депрессивного расстройства).

Эффективность прамипексола в лечении нарушений настроения и мотивации

большинство авторов объясняют его сродством к дофаминовым D_3 -рецепторам. Наличие депрессии и других нарушений (в частности, апатии) предположительно связывают с нейродегенерацией мезолимбических и мезокортикальных путей, идущих от вентральной покрывки среднего мозга.

Болезнь Паркинсона, боль и прамипексол

Известно, что при БП наблюдается ряд болезненных ощущений, связанных с моторными осложнениями, такими как мышечная дистония, дискинезии и др. При этом следует полагать, что характерный для БП церебральный ДА дефицит изменяет состояние ноцицептивной системы и может приводить к снижению порога боли. Установлена взаимосвязь боли, моторных осложнений и депрессии при БП с учетом влияния АДР – прамипексола (Мирапекса) на выраженность указанных клинических явлений. Авторы данных исследований устанавливали связь боли с БП на основании следующих критериев: длительность боли более 3 мес, развитие боли во временной связи с симптомами БП, соответствие локализации боли наиболее пораженной стороне, изменение интенсивности боли в период «включения» и/или при дискинезиях, уменьшение боли в периоде «выключения» по сравнению с периодом «включения» ($p<0,01$), особенно в отношении дистонической боли ($p<0,0001$). Боль в спине коррелировала со степенью выраженности нарушения позы ($r=0,41$, $p<0,05$). Доказательствами причинной связи боли с БП являлись ее усиление в период «выключения» и уменьшение в период «включения», топическая локализация боли в наиболее пораженных конечностях или двигательных сегментах.

Множественный регрессионный анализ показал наличие корреляционной связи между выраженностью боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и суммой баллов по шкале моторных осложнений IV раздела унифицированной шкалы оценки БП (УШОБП) ($r=0,44$, $p<0,05$), между выраженностью моторных флуктуаций – состоянием больного в период «выключения» ($r=0,31$; $p<0,05$). Установлена положительная корреляционная связь ($r=0,33$, $p<0,05$) между выраженностью боли и тяжестью депрессии.

Больные, получавшие Мирапекс, отмечали уменьшение выраженности боли в периоде «включения» в среднем на 48,2% ($p<0,0001$). В меньшей степени, но достоверно интенсивность боли снизилась в периоде «выключения» на 23,7% ($p<0,05$). Если уменьшение боли в периоде «выключения» напрямую связано со способностью Мирапекса снижать выраженность моторных флуктуаций и тяжесть двигательных нарушений, то уменьшение боли во «включенном» состоянии может быть связано в большей степени с антидепрессивным эффектом препарата. Тяжесть симптомов депрессии уменьшилась к концу 12-й недели приема прамипексола с $15,2\pm 2,3$ до $10,4\pm 3,5$ балла ($p<0,0001$).

Полученные результаты позволяют полагать, что между болью и моторными осложнениями при БП существует связь. Выраженность боли положительно коррелирует с тяжестью депрессии. В терапии боли при БП следует использовать препараты, уменьшающие тяжесть моторных флуктуаций, и антидепрессанты. С учетом наличия антидепрессивного эффекта и способности снижать выраженность моторных осложнений, АДР прамипексол (Мирапекс) представляется препаратом выбора у таких пациентов.

Наш опыт применения прамипексола показывает положительное влияние на широкий спектр симптомов БП.

В отделе клинической физиологии и патологии экстрапирамидной нервной системы проведена оценка эффективности влияния прамипексола (Мирапекса) на леводопа-индуцированные двигательные осложнения у больных БП.

В исследовании было включено 46 больных, соответствующих критериям диагноза БП. Тяжесть заболевания, которую оценивали в период «включения», соответствовала 2–3-й стадии по Хен-Яру (в среднем $2,6\pm 0,3$). Возраст больных составлял от 48 до 72 лет, продолжительность заболевания – от 5 до 10 лет, продолжительность приема препаратов леводопы составляла от 4 до 10 лет ($6,1\pm 3,2$ года). Средняя суточная доза на момент включения в исследование равнялась $703,5\pm 210,8$ мг.

У всех больных наблюдались феномен истощения действия разовой дозы, наличие периодов «включение-выключение», двухфазная дискинезия. Мирапекс назначался по 0,25 мг 3 раза в день с постепенным увеличением разовой дозы на 0,25 мг каждую неделю до среднесуточной терапевтической дозы 1,5 г. При появлении побочных эффектов при приеме препарата (тошнота, ортостатическая гипотензия) сначала снижали суточную дозу леводопы, а если побочный эффект сохранялся – снижали дозу прамипексола на одну ступень и дальнейшее повышение не осуществляли. Первые признаки улучшения субъективного самочувствия и неврологического статуса наблюдались уже в конце 2-й недели приема препарата в дозе 0,75 мг/сут.

Индивидуальная суточная доза леводопы у больных, получавших Мирапекс в составе комплексной терапии, составляла 250–500 мг. Базисная терапия оставалась неизменной в течение месяца до начала исследования и на протяжении всего курса приема Мирапекса.

Для объективного исследования степени выраженности основных клинических проявлений БП использовали унифицированную рейтинговую шкалу оценки тяжести БП – UPDRS, шкалу дискинезий (Обесо). До и после лечения оценивали мнестические функции с помощью I раздела UPDRS (нарушения мышления, настроения), шкалы MMSE, теста запоминания 10 слов (А.Р. Лурия). Психо-эмоциональное состояние определяли с помощью шкалы Спилбергера, которая давала возможность анализировать личностную и ситуационную тревожность. Уровень депрессии оценивался при помощи

шкалы Бека. Определяли моторный темп и время простой сенсомоторной реакции. Состояние свободно-радикального окисления измеряли с помощью оценки процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ) по уровню в сыворотке крови малонового диальдегида (МДА), активности каталазы (КАТ), супероксиддисмутазы (СОД) и антиоксидантного фактора (АОФ).

У 18 больных монотерапия Мирапексом в дозе 0,75–1,0 мг/сут привела к снижению оценки по II части UPDRS (повседневная активность) на 24%, а по III части (двигательная активность) – на 37%. При этом хороший эффект отметили 58% больных, умеренный – 29% больных, эффект отсутствовал в 13% случаев. У 28 больных БП, получавших Мирапекс на фоне стабильной дозы леводопасодержащих препаратов, установлено снижение баллов по II части UPDRS на 34%, а по III части – на 26%. При этом хороший эффект был отмечен у 48% больных, умеренный – у 36%, эффект отсутствовал – у 16% больных. Мирапекс в большей степени влиял на выраженность гипокинезии и ригидности и особенно – на тремор. Эффективность Мирапекса не зависела от длительности заболевания и возраста больных. Улучшение самочувствия началось наблюдаться при достижении дозы препарата 0,75–1,0 мг/сут. У больных с моторными флуктуациями и дискинезиями Мирапекс уменьшал продолжительность периода «выключения» и выраженность дискинезий в этом периоде. У 16% больных на фоне приема препарата появлялись хореоформные дискинезии «пика дозы», которые нивелировались при снижении дозы леводопасодержащего препарата. Установлено позитивное влияние Мирапекса не только на двигательные, но и на нейропсихологические и аффективные нарушения, достоверное уменьшение выраженности депрессивной симптоматики, оцениваемой по шкале Бека (табл. 1).

У больных, получавших Мирапекс на фоне стабильной леводопа-терапии, осложненной дискинезиями и флуктуациями, назначение Мирапекса сопровождалось достоверным положительным влиянием препарата на двигательные нарушения, оцениваемые по III части UPDRS и выражалось в снижении суммарного моторного балла к концу 4-й недели лечения с $63,6\pm 6,1$ до $55,8\pm 5,8$ при $p<0,05$ (табл. 2).

На фоне приема Мирапекса отмечено достоверное укорочение периода «выключения» ($p<0,01$), который протекал легче и был более предсказуем (табл. 3).

Кроме того, у половины больных на фоне приема Мирапекса удалось уменьшить суточную дозу леводопы с $731,6\pm 100,3$ до $517,5\pm 95,6$ мг/сут ($p<0,05$), что весьма важно для дальнейшего прогноза терапии этой категории больных, поскольку

Таблица 1. Эффективность курсового лечения Мирапексом у больных БП, $M\pm m$

Показатели	До лечения	После лечения	Сдвиг показателя, Δ , %
Баллы по I разделу UPDRS	5,5±0,8	3,3±0,7	41,9±6,5
Баллы по II разделу UPDRS	24,1±1,8	19,7±1,5	31,8±5,2
Баллы по III разделу UPDRS	60,4±4,5	52,9±4,2	18,7±3,4
Моторный темп, мс	761,8±53,1	607,4±57,4	23,8±1,6
Время сенсорной реакции, мс	449,9±30,9	400,9±27,9	24,2±4,2
Баллы по шкале депрессии Бека	21,0±1,7	14,8±1,4	30,0±3,7
Шкала MMSE	26,5±0,35	28,7±0,33	11,2±2,4
Тест Лурия	34,5±1,25	37,2±1,08	16,3±1,8
Шкала тревожности Спилбергера			
– личностная тревожность	50,5±1,47	47,9±1,48	10,4±0,9
– ситуационная тревожность	45,5±1,85	40,5±1,80	14,2±1,6

Таблица 2. Динамика двигательных нарушений у больных БП при комбинированной терапии Мирапексом с препаратами леводопы, $M\pm m$

Шкалы (баллы)	Время наблюдения (нед)			
	1-я	2-я	3-я	4-я
UPDRS, часть III	63,6±6,1	62,7±5,5	58,1±5,3	55,8±5,8*
Шкала дискинезий Обесо	6,1±0,7	6,0±0,5	5,6±0,4	4,3±0,3*

* $p<0,05$ по сравнению с 1-й неделей.

Таблиця 3. Влияние Мирепекса на продолжительность периодов «включение-выключение» при БП, оцениваемых с помощью дневников пациентов, M±m

Клинический показатель	До лечения	После лечения	
		2-я неделя	4-я неделя
Продолжительность периода «выключение», мин	476,5±35,7	340,4±33,4*	250,0±36,3*

* p<0,01 по сравнению с показателями до лечения.

Таблиця 4. Состояние показателей ПОЛ у больных БП под влиянием курсового лечения Мирепексом, M±m

Время обследования	Показатели ПОЛ			
	СОД, ме/мг Нб	КАТ, мкмоль/мин*мг	МДА, нмоль/мл сыворотки	АОФ, относит. ед.
До лечения	2,33±0,26	1096±87,6	3,83±0,40	850,7±155,2
После лечения	3,81±0,42	1098±93,7	3,91±0,18	1077,0±141,4

современная стратегия лечения БП предусматривает использование минимальных эффективных доз заместительной терапии леводопасодержащими препаратами.

Результаты положительной динамики клинических симптомов паркинсонизма под влиянием приема препарата Мирепекс совпадали в 61,4% наблюдений с позитивными сдвигами показателей процесса ПОЛ.

Так, у больных, находящихся на монотерапии Мирепексом, отмечено достоверное увеличение активности СОД и АОФ (табл. 4), свидетельствующее об антиоксидантной, а следовательно, и о нейропротекторной активности препарата.

Таким образом, исследование эффективности применения неэрголинового АДР Мирепекса (прамипексола) у больных БП показало высокую эффективность препарата как при монотерапии на начальных стадиях заболевания, так и в комплексной патогенетической терапии на фоне стабильного применения леводопасодержащих препаратов.

Показано позитивное влияние Мирепекса на основные клинические симптомы БП, особенно на тремор, мнестические функции и депрессию. Достоверная динамика на фоне лечения показателей свободнорадикального окисления свидетельствует об антиоксидантном действии препарата.

Следует полагать, что влияние Мирепекса на выраженность леводопа-индуцированных флуктуаций и дискинезий является клиническим подтверждением топического воздействия препарата на D₁-опосредованный нейромедиаторный путь и, следовательно, уменьшения при лечении Мирепексом дисбаланса между активностью прямого и непрямого моторного пути. Кроме того, отмеченные многими авторами антидепрессивный и тимолептический эффекты Мирепекса за счет стимуляции D₃-рецепторов в лимбической системе, по-видимому, также вносят свой вклад в антидискинетический эффект препарата.

Режим дозирования прамипексола

Прамипексол является неэрголиновым синтетическим производным аминобензотиазола, связывается с D₃-рецепторами с 7-кратно большей аффинностью, чем с D₂- и D₄-рецепторами. Период полужизни составляет 8 ч у молодых здоровых добровольцев, увеличиваясь до 12 ч у лиц пожилого возраста. Во всех клинических исследованиях лечение препаратом начинали с субтерапевтических доз с целью профилактики побочных эффектов, в частности ортостатической гипотензии. Прамипексол следует титровать, постепенно повышая дозу через 5-7-дневные интервалы до достижения максимального терапевтического эффекта на фоне минимальных основных побочных эффектов (дискинезии, галлюцинации, дневная сонливость, сухость во рту). Стартовой дозой является 0,125 мг 3 раза в сутки; ее увеличивают по восходящей схеме до индивидуально эффективной и хорошо переносимой поддерживающей дозы (табл. 5).

Таблиця 5. Схема увеличения дозы прамипексола

Неделя	Дозировка (3 раза в сутки)	Общая суточная доза, мг
1	0,125	0,375
2	0,25	0,75
3	0,5	1,5
В случае необходимости		
4	0,75	2,25
5	1,0	3,0
6	1,25	3,75
7	1,5	4,5

Прамипексол в монотерапии. Прамипексол проявляет высокую эффективность и хорошо переносится в дозах от 1,5 до 4,5 мг/сут как в монотерапии, так и в комбинации с леводопой в дозах около 800 мг/сут. Исследование с использованием фиксированных дозировок (1,5; 3,0; 4,5 и 6 мг/сут) показало, что эффект лечения как на начальных, так и в развернутых стадиях БП наблюдался начиная с дневной дозы 1,5 мг/сут. Это не мешает в ряде клинических ситуаций назначать дозы >1,5 мг/сут. Однако частота некоторых дозозависимых побочных эффектов (постуральной гипотензии, тошноты, запора, патологической сонливости и амнезии) может быть почти в 2 раза выше по сравнению с плацебо на дозах прамипексола, превышающих 3 мг/сут.

Прамипексол в комбинированной терапии. При использовании Прамипексола в комбинации с леводопой, дозировка последней должна быть снижена.

Перевод на другой агонист дофамина

Замена одного агониста дофамина другим препаратом группы может потребоваться по причине непереносимости, нежелательного влияния на моторные симптомы БП (галлюцинации, сонливость), а также из-за снижения эффективности препарата в ходе лечения. Расчет дозы прамипексола осуществляется следующим образом: 1 мг прамипексола = 1 мг перголида = 10 мг бромкриптина = 4 мг ропинирола. Клиническую оценку необходимо проводить сразу после замены препарата, затем через 2, 6 и 12 недель лечения (к этому времени достигается оптимальная доза прамипексола).

Перевод пациентов на прамипексол не только позволяет уменьшить дозу леводопы, но и сопровождается улучшением оценки повседневной активности, двигательных симптомов и осложнений терапии по шкале UPDRS (разделы II, III и IV) на 26-30% у всех пациентов независимо от того, какой агонист дофамина использовался ранее. Каких-либо значимых или неожиданных побочных эффектов не наблюдалось. Авторы пришли к выводу, что перевод с 2 эрголиновых агониста дофамина на прамипексол по схеме «вечером последняя доза прежнего препарата, на следующий день утром – начало лечения прамипексом» является безопасным, а отмеченное клиническое улучшение

может быть связано с более высокой эффективностью прамипексола.

Побочные эффекты. Современные препараты группы АДР не лишены побочных эффектов, которые в основном связаны со стимуляцией дофаминовых рецепторов на периферии, это – тошнота, рвота и ортостатическая гипотензия. АДР могут вызвать различной степени выраженности седативный эффект – дневную сонливость и в редких случаях – внезапные приступы засыпания. У пожилых пациентов при применении препаратов данной группы есть риск развития психических расстройств (спутанности сознания, галлюцинаций), поэтому их применение у данной категории больных ограничено, особенно при наличии сопутствующих когнитивных нарушений. Достаточно редкими побочными эффектами терапии являются головная боль, периферические отеки, запоры и тошнота. Ортостатическая гипотензия и сонливость обычно беспокоят больных в начале терапии и по мере адаптации к препарату постепенно исчезают. В случае возникновения нежелательных явлений на этапе наращивания дозы лекарственного препарата возможно применение домперидона (периферического АДР). При возникновении психических расстройств можно попытаться снизить дозу препарата, а в случае их сохранения следует постепенно отменить препарат.

Выводы

Исследования эффективности применения неэрголинового АДР прамипексола (Мирепекса) у больных БП показало высокую терапевтическую активность препарата как при монотерапии в начальных стадиях заболевания, так и в комплексном патогенетическом лечении на фоне стабильного многолетнего применения леводопасодержащих препаратов.

Установлено положительное влияние прамипексола (Мирепекса) на основные

клинические симптомы БП, особенно на тремор, гипокинезию, депрессию и мнестические функции. Достоверная динамика на фоне лечения показателей свободнорадикального окисления свидетельствует об антиоксидантном, а следовательно, нейрозащитном действии препарата.

Прамипексол (Мирепекс) оказывает позитивное влияние на леводопа-индуцированные дискинезии, оказывает антидепрессантный и тимолептический эффект. Можно полагать, что патогенетическое объяснение этого клинического факта определяется воздействием прамипексола как агониста D₃-рецепторов на совместную D₁-D₃ топическую зону в стриатуме и активацией прямого D₁-опосредованного нейромедиаторного пути. Стимуляция D₃-рецепторов в лимбической системе на фоне лечения прамипексом также вносит свой вклад в антидискинетический эффект препарата, а также дает возможность его применения в качестве мягкого корректора нарушений настроения и мотивации у больных БП.

Учитывая наличие патогенетической связи между выраженностью болевого синдрома у больных БП, возникающего на фоне леводопа-терапии, моторными флуктуациями и тяжестью депрессии, следует полагать, что прамипексол (Мирепекс) является эффективным препаратом выбора в комплексной терапии у таких пациентов.

Прамипексол (Мирепекс) входит в перечень препаратов для государственной закупки согласно приказу № 86 МОЗ Украины от 27.02.2006 г. и должен предоставляться больным БП в качестве препарата первого выбора на всех стадиях течения заболевания с целью влияния на степень прогресса нейродегенеративного процесса и улучшения качества жизни пациентов.

Список литературы находится в редакции. 3

Для лікування початкових та розгорнутих стадій хвороби Паркінсона

Зберігаючи ритм ЖИТТЯ

- Вірогідно поліпшує симптоми моторних розладів при хворобі Паркінсона¹.
- Допомогає хворим підтримувати щоденну активність на всіх стадіях хвороби Паркінсона^{2,3}.
- Зменшує моторні ускладнення пов'язані з протипаркінсонічним лікуванням².
- Відстрочує і зменшує необхідність у використанні леводопи^{4,5}.
- Вірогідно зменшує тремор, резистентний до леводопи⁴.
- Забезпечує легкий та зручний підбір дози лікування⁴.
- Добре переноситься⁶.

Boehringer Ingelheim

Мирепекс®
лікарство праміпексола
Контролюючи рух і децю більше