

С.Н. Иллариошкин, д.м.н., ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, г. Москва

# Возможности агониста дофаминовых рецепторов прамипексола в лечении пациентов с болезнью Паркинсона

**Ведущей стратегией фармакотерапии болезни Паркинсона (БП) остается дофаминергическая стимуляция с помощью препаратов леводопы (биологического предшественника дофамина) и агонистов дофаминовых рецепторов (АДР). Длительное применение леводопы чревато развитием характерных флуктуаций симптомов и лекарственных дискинезий, поэтому в ряде случаев паркинсонизма, особенно у пациентов молодого возраста, АДР являются препаратами выбора и могут применяться как изолированно, так и в составе комбинированной терапии. Одним из наиболее эффективных представителей АДР неэрголиновой природы, обладающих обширной доказательной базой, является прамипексол (Мирапекс). В статье подробно анализируются разнонаправленные свойства прамипексола, его влияние на двигательные (в том числе тремор) и недвигательные (депрессия) проявления БП, обсуждается возможное нейропротекторное действие препарата. Отдельно рассмотрен потенциал новой уникальной формы прамипексола с контролируемым высвобождением и 24-часовым действием: применение препарата значительно сокращает период титрации дозы и повышает комплаенс больных.**

### Агонисты дофаминовых рецепторов

Одной из наиболее актуальных проблем современной неврологии, имеющих большое значение как для клинической практики, так и для фундаментальных нейронаук, является БП. Данные многочисленных исследований подтверждают ведущую роль нейротрансмиттерного дисбаланса в генезе основных двигательных и недвигательных проявлений заболевания, причем коррекция в первую очередь требует дофаминергическая недостаточность, развивающаяся в результате дегенерации nigrostriарного пути. Соответственно, при неуклонно расширяющихся терапевтических возможностях в настоящее время препаратами первого ряда при лечении БП считаются два класса соединений: леводопа – биологический предшественник дофамина; агонисты дофаминовых рецепторов (АДР).

После внедрения в широкую практику препаратов леводопы стало очевидным, что данная терапия, оказывая выраженный первоначальный симптоматический эффект, не предотвращает прогрессирования болезни и гибели дофаминергических нейронов черной субстанции. В результате через 35 лет (а иногда и раньше) после начала лечения у пациента изменяется двигательная парадигма: возникают леводопа-индуцированные осложнения в виде суточных флуктуаций симптоматики и лекарственных дискинезий, что создает ряд новых трудноразрешимых проблем. Таким образом, на определенном этапе большие надежды в лечении БП стали

связывать с прямым воздействием на пост-синаптические дофаминовые рецепторы.

Первым представителем группы АДР стал апоморфин, синтезированный из морфина еще в XIX столетии. Широкое использование АДР началось в середине 1970-х годов после внедрения в практику удобных оральных форм этих препаратов – первоначально бромокриптина, а затем перголида и других синтетических производных спорыны.

С середины 1980-х годов АДР начинают назначать не только в качестве добавочного противопаркинсонического средства, но и в виде монотерапии при ранних стадиях БП, что значительно расширяет их терапевтический потенциал. Однако на практике серьезным фактором, ограничивающим более широкое применение «старых» АДР, являются многочисленные побочные эффекты препаратов эрголинового ряда – ортостатическая гипотензия, синдром Рейно, забрюшинный и легочный фиброз, клапанная патология сердца, тошнота, рвота, обострение язвенной болезни и т.п. Новый этап использования АДР у пациентов с БП, наступивший с начала 1990-х годов, связан с разработкой неэрголиновых соединений, характеризующихся значительно лучшей переносимостью и безопасностью. Именно неэрголиновые АДР (прамипексол, ропиниrol, пирибедил, позднее – ротиготин и некоторые совсем новые соединения) позволили данному классу препаратов занять ведущее место в ряду противопаркинсонических средств.

Всплеск интереса к неэрголиновым АДР был связан с сообщениями об их возможном нейропротекторном действии. Первоначально нейропротекторные и антиапоптотические эффекты АДР были продемонстрированы на клеточных моделях окислительного стресса и моделях токсического повреждения дофаминергических и недофаминергических нейронов. Антиоксидантный эффект реализуется за счет наличия в структуре большинства АДР гидроксильрованного бензольного кольца, имеющего свойства «сборщика» свободных радикалов. Многочисленные экспериментальные исследования показали, что АДР предотвращают действие митохондриальных токсинов, повышают экспрессию глутатиона, каталазы и супероксиддисмутазы в нейронах, значительно уменьшают концентрацию активных форм кислорода в митохондриальной фракции.

Свойства АДР подавлять апоптоз наиболее убедительно показаны для прамипексола. На культуре клеток препарат способствовал рекрутированию мозгового нейротрофического фактора (BDNF), предотвращал кальцийзависимую дегенерацию митохондрий, уменьшал активацию каспазы-3 и высвобождение цитохрома С – индукторов апоптоза. Эти эффекты обнаруживались в различных клеточных системах, в том числе нейронах, лишенных дофаминовых рецепторов, что указывает на наличие в действии АДР недофаминергического компонента. К дофаминергическим нейропротекторным механизмам действия АДР относят стимуляцию пресинаптических

дофаминовых ауторецепторов (что позволяет контролировать синтез и кругооборот дофамина), а также ингибирование глутаматной нейротоксичности, связанной с гиперактивностью субталамического ядра.

В серии работ, выполненных с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), было показано определенное влияние новых АДР на прогрессирование БП. Так, в крупных исследованиях CALM-PD и REAL-PET анализировали темп дегенерации nigrostriарных терминалей по данным ОФЭКТ (в качестве маркера использовали изотоп β-CIT) и ПЭТ (изотоп флюородопа) у пациентов с начальной стадией БП на фоне приема прамипексола/ропинирола или леводопы. В обоих исследованиях было установлено, что при наблюдении от 2 до 4,5 лет прием АДР сопровождается достоверно меньшим угнетением связывания дофаминергических радиофармпрепаратов в стриатуме по сравнению с приемом леводопы. Это было интерпретировано как снижение темпа нарастания дегенеративных изменений дофаминергических нейронов у больных в группе АДР по сравнению с группой леводопы. И хотя результаты исследований CALM-PD и REAL-PET остаются в определенной степени дискуссионными (отсутствие корреляции данных ОФЭКТ/ПЭТ с клиникой, влияние АДР и леводопы на динамику связывания применяемых изотопов с дофаминовыми рецепторами и т.д.), эти работы in vivo стали первым конкретным индикатором возможной нейропротекции при использовании АДР. Очевидно, что подтверждение такого эффекта требует дальнейших исследований с усовершенствованием их «протекторного» дизайна и внедрением в практику более информативных биомаркеров нейродегенерации.

### Прамипексол

В настоящее время одним из наиболее значимых и эффективных представителей АДР, имеющих обширную и весомую доказательную базу, является прамипексол (Мирапекс), применяемый с 1996 г. для терапии ранних и поздних стадий БП. Прамипексол представляет собой неэрголиновое производное аминобензотиазола. От других представителей группы АДР прамипексол отличается относительно высокой селективностью действия в отношении D2/D3-рецепторов. Препарат характеризуется высокой биодоступностью и длительным периодом полувыведения (до 12 ч), что выгодно отличает его не только от леводопы, но и от большинства АДР, применяемых в настоящее время. Выводится из организма преимущественно почками и с точки зрения возможности кумуляции относительно безопасен при применении у пожилых лиц.

Клиническая противопаркинсоническая эффективность прамипексола не вызывает сомнений и продемонстрирована в ряде рандомизированных плацебо-контролируемых исследований у пациентов как с ранней (монотерапия), так и с поздней стадией БП. В ранней стадии БП монотерапия прамипексомом позволяет:

- улучшить суммарные показатели двигательной шкалы (в среднем на 20%);
- отсрочить необходимость назначения леводопы (50-60% больных, получающих прамипексол, не нуждаются в леводопе к концу третьего года монотерапии).

У пациентов с далеко зашедшей стадией БП прамипексол (в комбинации с препаратами леводопы) также активен в отношении основных двигательных проявлений

Теперь 1 раз на добу! 1

24-годинний контроль над моторними і немоторними проявами хвороби Паркінсона 1-9

Мірапекс ПД  
для прийому 1 р/д  
таблетки з пролонгованим вивільненням праміпексолу  
Одна доза – збереження функцій протягом доби

Boehringer Ingelheim

Регистрационное удостоверение МОЗ Украины: НАУ/3432/02/01, НАУ/3432/02/02, НАУ/3432/02/03.  
Представительство «Берингер Ингельхайм ПД» ГМХ энд Ко КТ» в Украине: м. Київ, 01032, вул. Льва Толстого, 57, бізнес-центр «101 Tower» 17-й поверх

паркинсонизма, но одночасно дає можливість:

- скоротити загальну тривалість періодів «виключення» (в середньому на 30-40%);
- збільшити період «включення» (в середньому на 2 ч в сутки);
- знизити суточну дозу леводопи (на 15-30%) і таким чином зменшити тяжкість леводопа-індуцированих дискінезій.

По нашим даним, в залежності від режиму призначення (монотерапія, поєднання леводопи або іншими препаратами) праміпексол знижує вираженість тремора покою на 34,6-42,9%, гіпокінезії – на 27,1-33,8%, м'язової ригідності – на 19,3-25,6%, причому не впливає при цьому на поструральні порушення. Сокращення сукупного часу періодів «включення» при додаванні праміпексолу було відмічено нами у 71,4% хворих з БП, а ступінь сокращения варіювала від 7 до 83% (в середньому – 36%). В 45,6% випадків приєднання праміпексолу до схеми лікування супроводжалося зменшенням вираженості нічної дистонії, нічних кривчів і дистонії періоду «виключення», а також більш передбачуваним ефектом прийомів доз леводопи, що суб'єктивно сприймалося більшими всіма позитивно і свідчувало про непереможне покращення якості життя на фоні терапії. У 24,6% хворих призначення праміпексолу дозволило знизити на 15-35% сумарну суточну дозу леводопи, а у 15,8% – скоротити на 1-2 приєми загальну кількість прийомів леводопи на протязі дня. Обидва ефекти були досягнуті без суттєвого погіршення функцій і можливості самообслуговування. Особливо слід відзначити вплив праміпексолу на тремор – симптом, достатньо резистентний до традиційної протипаркинсонічної терапії. По даним рандомізованих досліджень, ряд АДР проявляють чутливу активність в відношенні паркинсонічного тремора, зменшуючи його тяжкість в середньому на 30%. При цьому праміпексол має найбільш сприятливий профіль. Достовірний позитивний ефект праміпексолу в відношенні вираженого лікарсько-резистентного тремора при БП у хворих со стабільної, оптимізованої схемою протипаркинсонічної терапії був переконливо продемонстрований в подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні. Високий антидрожовий потенціал праміпексолу при БП підтверджується і іншими дослідженнями. В дебюті БП монотерапія праміпексомом може повністю подати тремор приблизно у 40% хворих, але цей ефект зникає з часом і у більш тяжких пацієнтів. По даним G. Kunig і соавт., в розгорнутої стадії БП приєднання праміпексолу на 61% знижує вираженість важкого тремора покою.

Довготривале спостереження за 84 пацієнтами, які отримували праміпексол в поєднанні з леводопою, продемонструвало стійке зменшення вираженості тремора покою на 48%, тоді як на фоні плацебо цей показник знизився на 13%. В далеко зашедшій стадії БП тремор може стати менш чутливим до леводопи і центрального холінолітиків, і тоді роль АДР і в першу чергу праміпексолу (наряду з іншими антиконвульсантами і атипичними нейролептиками) стає ключовою в медикаментозному лікуванні треморного гіперкінеза.

Раннім немоторним проявом БП є депресія, яка зберігається і при прогресуванні нейродегенеративного процесу. В розгорнутої стадії депресія зустрічається у 50-90% пацієнтів, погіршуючи якість життя, перебіг захворювання і його прогноз. Своєчасне купування емоційно-афективних розладів у пацієнтів з БП сприяє покращенню функцій. В цьому плані праміпексол має важливу перевагу, оскільки результати багаторічних контрольованих досліджень показали чіткий дозозалежний антидепресивний ефект препарату у хворих з БП з афективними

розладами. Цей ефект був підтверджений в роботах вітчизняних авторів. Більше того, праміпексол з успіхом може застосовуватися і в психіатричній практиці, т.е. при лікуванні «чистої» депресії без супутньої БП. Оскільки у 10-30% пацієнтів, які приймають трициклічні та деякі інші антидепресанти (незалежно від діагнозу), може спостерігатися тремор той чи іншої ступеня вираженості. Це ускладнює призначення препаратів при дрожательних і змішаних фенотипах БП з депресією. В подібній ситуації перевагу слід віддати праміпексолу як препарату «двійного дії».

Ще одне спеціальне показання до призначення праміпексолу – форми первинного паркинсонізму з раннім виникненням симптомів (в тому числі наслідковий варіант), такі як аутосомно-рецесивний ювенільний паркинсонізм). При цих формах АДР, і праміпексол в частині, грає особливу роль ввиду необхідності реалізації максимально «щадячої» і довготривалої (на десятиліття) схеми протипаркинсонічної терапії, а також характерної для ранніх форм передраположеності до швидкого виникнення виражених лікарських дискінезій навіть при невеликій дозі леводопи. Найкращі результати терапії праміпексомом були отримані нами саме при паркинсонізі з раннім виникненням симптомів: майже в половині випадків вдалося повністю відмінити або суттєво знизити (в 1,5-2 рази) кількість прийомів леводопи при повільному контролі за моторикою і самообслуговуванням хворих, причому ні у кого з пацієнтів з ювенільним паркинсонізом при спостереженні до 7-10 років не виникло потреби в підвищенні дози праміпексолу в зв'язі з прогресуванням хвороби.

#### Праміпексол пролонгованої дії

В експерименті показано, що прерывистий режим призначення АДР короткого дії супроводжується розвитком моторних ускладнень (дискінезії та др.), тоді як при введенні тривало діючих агоністів або неперервної інфузії АДР ці ускладнення не виникають. В зв'язі з цим великий інтерес викликає введення в практику в останні роки пролонгованої форми праміпексолу з контрольованим высвобождением і 24-годинним дією. Проведені дослідження показують, що пролонгований праміпексол, приймаючи однократно в день, по ефекту ідентичен стандартній формі препарату з негайним высвобождением і 3-4-кратним прийомом. Це встановлено як у пацієнтів з ранньої, так і з розгорнутої стадії БП. В такій ситуації комплаєнс, безумовно, суттєво вище у хворих, лічених пролонгованим праміпексомом, значно більш зручним для повсякденного прийому на протязі багатьох років. Важливо відзначити, що перевод пацієнтів со стандартного праміпексолу на його пролонговану форму може здійснюватися одномоментно (с вечора на утро наступного дня), що практично не потребує корекції загальної суточної дози препарату.

Можливо надіятися, що праміпексол з контрольованим высвобождением займе достойне місце в стратегії лікування БП, дозволяючи ефективно контролювати клінічні симптоми захворювання, покращувати стан пацієнтів в нічні години і, можливо, запобігати або відтворювати розвиток ускладнень хронічної терапії леводопою (моторні флуктуації і дискінезії). Дослідження довготривалих ефектів пролонгованої форми праміпексолу в нинішній час ведуться в ряді паркинсонічних центрів, і їх результати очікуються з великим інтересом.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття публікується в скороченні.  
Неврологія, нейропсихіатрія, психосоматика  
№ 2, 2012 г.

#### Інформаційне повідомлення

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» та Міністерство охорони здоров'я України запрошують взяти участь у роботі науково-практичної конференції з міжнародною участю

### «Актуальні аспекти в клінічній неврології»,

що відбудеться 13-14 березня 2014 р. у с. Паляниця, Буковель (м. Яремче, Івано-Франківська обл.), відповідно до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій на 2014 р.

Запрошуємо взяти участь фахівців-неврологів та всіх бажаючих.

#### Під час конференції будуть розглянуті питання:

1. Оптимізація терапії та реабілітації хворих на мозковий інсульт на підставі доказової медицини згідно клінічних настанов МОЗ України. Досвід створення локальних клінічних протоколів.
2. Сучасний підхід до терапії когнітивних порушень та депресії.
3. Аутоімунні захворювання нервової системи, діагностика, лікування, прогноз.
4. Хвороби периферичної нервової системи; сучасний стан проблеми.
5. Лікування гострих і хронічних вертеброгенних та міофасціальних больових синдромів.
6. Актуальні питання терапії хворих із захворюваннями екстрапірамідної системи.
7. Діагностика та лікування пароксизмальних станів та епілепсії.
8. Наукові та практичні питання оптимізації медичної допомоги дітям із хворобами нервової системи.

Місце проведення: конференц-зал готельного комплексу Radisson Blue Resort, Bukovel (с. Паляниця, м. Яремче, Івано-Франківська обл., Україна).

Органітет просить заздалегідь (до 10 лютого 2014 р.) повідомити про участь у роботі конференції (теми доповідей) електронною поштою: [nevrolog\\_iv@ukr.net](mailto:nevrolog_iv@ukr.net)

Довідки з організаційних питань можна одержати за телефонами:

з питань наукової програми:

(050) 951-48-59 – к.м.н., доцент Дорошенко Олександр Олександрович;

з питань реєстрації та розміщення в готельному комплексі Radisson Blue Resort, Bukovel та інших готелях Буковелю:

(097) 367-98-76 – Громадська Марія Євгенівна.

3 повагою, ОРГКОМІТЕТ

Міністерство охорони здоров'я України  
Національна академія медичних наук України  
ДУ «Інститут геронтології НАМН України»  
ДУ «Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска» НАМН України  
ДУ «Інститут фармакології і токсикології НАМН України»  
ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»  
Громадська спілка «Українська асоціація міждисциплінарної медицини»  
Благотворний фонд «За безпеку медицину»  
ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп»

## ЛЮДИНА ТА ЛІКИ – УКРАЇНА

### VII Національний конгрес

# 19-21 БЕРЕЗНЯ 2014

Київ, НСК «Олімпійський» (вул. Червоноармійська, 551)  
Досвід кращих фахівців України та Ізраїлю

Інформаційні партнери

Туристичний партнер конгресу

VIVO TRAVEL  
«Обирай весь світ!»

Офіційні делегати конгресу отримують Сертифікат

### ВИГРАЙТЕ ПОДОРОЖ ДО ІЗРАЇЛЮ

Розіграш 3-х туристичних поїздок відбудеться під час роботи конгресу серед присутніх офіційних делегатів, що зареєструвалися та сплатили реєстраційний внесок у другий день роботи конгресу 20 березня 2014 р. о 17.00 у холі Олімпійського дворону НСК «Олімпійський» (1-й поверх). Туристична подорож на двох на 7 днів включає: авіапереліт, груповий трансфер аеропорт-готель-аеропорт, проживання у готелі 3-4\* номер двомісний стандарт зі сніданками, екскурсія в Ієрусалім, страхування.

Регіструйтеся на сайті [www.chil.com.ua](http://www.chil.com.ua)

Органітет: ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп»  
Адреса: м. Київ, вул. Боженка, 86Е, 4 під'їзд, 1-й поверх, тел/факс +38 (044) 200-17-73, e-mail: [office@newvivo.com.ua](mailto:office@newvivo.com.ua)