

A. Antonini, P. Barone, R. Ceravolo, G. Fabbrini, M. Tinazzi, G. Abbruzzese, Италия

Роль прамипексола в лечении болезни Паркинсона

Неэрголиновый агонист дофаминовых рецепторов прамипексол был впервые одобрен для лечения болезни Паркинсона (БП) в 1997 г. в США, а в 1998 г. – в большинстве европейских стран. За эти годы он стал наиболее широко назначаемым агонистом дофамина при БП и сегодня показан для лечения идиопатической БП как в монотерапии, так и в комбинации с леводопой. Еще одним показанием для его применения является среднетяжелый и тяжелый первичный синдром беспокойных ног.

Основные фармакологические и фармакокинетические характеристики прамипексола

Прамипексол – синтетический неэрголиновый (производное аминотиазола) агонист дофамина с высокой относительной специфичностью *in vitro* и полной внутренней активностью в отношении дофаминовых рецепторов подсемейства D2, обладающий большей аффинностью к D3-, чем к D2- и D4-рецепторам. Клиническое значение связывания с D3-рецепторами пока не установлено, однако предполагается, что преимущественная аффинность прамипексола к этому подтипу рецепторов может повышать эффективность лечения психиатрических симптомов БП, в частности депрессии. В отличие от эрголиновых агонистов дофамина прамипексол оказывает незначительное влияние или вовсе не взаимодействует с адренергическими и серотониновыми рецепторами. В связи с этим прамипексол не обладает фибротическими побочными эффектами.

Для прамипексола характерна линейная фармакокинетика. Он быстро и полностью всасывается, достигая максимальной концентрации (C_{max}) в крови в течение 2 ч после перорального приема. Препарат обладает высокой абсолютной биодоступностью (>90%) и может назначаться независимо от приема пищи (время до достижения C_{max} при одновременном приеме с пищей составляет 3–4 ч, при этом степень абсорбции остается неизменной). Элиминация прамипексола происходит преимущественно через почки. Метаболизму подвергается лишь незначительное количество препарата. Особого внимания заслуживает тот факт, что прамипексол является единственным агонистом дофамина, который практически не метаболизируется системой цитохрома P450. Данное, практически полное отсутствие печеночного метаболизма, позволяет свести к минимуму межлекарственные взаимодействия. Это очень важно при БП, которой страдают преимущественно лица пожилого возраста, часто нуждающиеся в назначении нескольких лекарственных препаратов.

Терапевтическая эффективность на ранних стадиях БП

В клинические исследования прамипексола было включено более 1200 пациентов с ранними стадиями БП (длительность заболевания на момент включения до 2,4 года), из которых 698 получали прамипексол в течение 4 лет и менее (табл. 1). После периода титрации (6–7 нед) поддерживающая доза соли прамипексола почти во всех (за исключением одного) исследованиях составляла от 0,375 до 4,5 мг/сут. Результаты этих работ убедительно продемонстрировали эффективность прамипексола в лечении симптомов БП на ранних стадиях заболевания со статистически достоверными по сравнению с плацебо изменениями показателей UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale). Так, улучшение показателя по II разделу шкалы UPDRS (повседневная активность) составляло 2–3 балла, по III (двигательная активность) – 3–5 баллов, общего показателя UPDRS – 5–6,5 балла. Таким образом, даже на ранних стадиях заболевания, когда исходные показатели UPDRS достаточно низкие, прамипексол обладает клинически значимой эффективностью.

В исследовании CALM-PD сравнивали стартовую терапию прамипексомом 0,5 мг 3 раза в сутки и леводопой 100 мг 3 раза в сутки, при необходимости в обеих группах терапию усиливали открытым (без маскировки) приемом леводопы. Через два года в группе стартовой терапии прамипексомом

отмечалась достоверная меньшая частота феномена истощения эффекта разовой дозы, дискинезии и моторных флуктуаций включения-выключения: 28% по сравнению с 51% в группе леводопы (ОР 0,45; 95% ДИ 0,3–0,66; $p < 0,001$). Интересно, что почти половина пациентов в группе прамипексола (47%) к концу второго года получали только монотерапию этим препаратом.

Достоверное преимущество стартовой терапии прамипексомом в отношении снижения риска двигательных осложнений сохранялось в течение 4 лет. Так, к концу исследования они наблюдались у 52% больных в группе прамипексола и 74% в группе леводопы (ОР 0,48; 95% ДИ 0,35–0,66; $p < 0,001$). Через 4 года 72% больных, принимающих прамипексол, нуждались в адьювантной терапии леводопой. При этом следует отметить, что большинство дофаминергических осложнений развивались в этой группе уже после начала открытого применения леводопы в качестве дополнительного лечения. В группе же леводопы, напротив, большинство осложнений возникло до начала открытого применения этого препарата.

Одну из вторичных конечных точек – качество жизни, связанное со здоровьем (HR-QOL) – оценивали по шкале EQ-5D у 301 участника исследования CALM-PD (с ранней рандомизацией в группы прамипексола или леводопы). Показатель HRQOL улучшался в течение первых 6 мес терапии, после чего отмечалось его постепенное снижение в течение 2–4 лет. При этом снижение HR-QOL к концу 3-го и 4-го года оказалось более значительным в группе леводопы ($p < 0,05$). Более высокая эффективность прамипексола может быть связана с его влиянием на не моторные функции, в то время как леводопа у пациентов с БП улучшает в основном моторную составляющую HR-QOL.

Недавно были представлены результаты дальнейшего 6-летнего наблюдения за 222 из 301 участника CALM-PD, которые показали более низкую частоту дискинезий в отдаленном периоде у пациентов, исходно рандомизированных в группу прамипексола. Дофаминергические двигательные осложнения

(феномены истощения, включения-выключения, дискинезии) чаще отмечались в группе леводопы (68,4%), чем в группе прамипексола (50%) ($p = 0,002$). В этом временном промежутке среднее изменение общего показателя UPDRS по сравнению с исходным уровнем достоверно не отличалось между группами (2,4 балла в группе прамипексола и 0,5 в группе леводопы; $p = 0,11$).

Так как двигательные осложнения лечения леводопой могут серьезно снижать качество жизни пациентов, результаты исследования CALM-PD внесли значительный вклад в рост популярности агонистов дофамина как препаратов первой линии. Однако следует отметить, что вторичный анализ результатов этого исследования показал, что среднее улучшение общего показателя UPDRS по сравнению с исходным уровнем через 23,5 мес оказалось больше в группе леводопы, чем в группе прамипексола (9,2 vs 4,5 балла, $p < 0,001$). Меньшее изменение показателя UPDRS по сравнению с леводопой наблюдалось и в исследованиях с другими агонистами дофамина, поэтому общепринято, что пациентам с более тяжелыми симптомами БП следует назначать леводопу в качестве первой линии терапии.

Терапевтическая эффективность на поздних стадиях БП

В нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях оценивали эффективность прамипексола в дополнение к терапии леводопой у пациентов с двигательными флуктуациями на фоне леводопы (табл. 2). Их результаты показали значительное улучшение по подшкалам повседневной и двигательной активности UPDRS по сравнению с плацебо. Общий показатель UPDRS улучшился на 20–40% по сравнению с исходным уровнем, а в группе плацебо – только на 4–13%. Кроме того, назначение прамипексола в качестве адьювантной терапии позволяло в среднем на 30% уменьшить дозу леводопы. Ретроспективный анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований прамипексола, перголида, ропинирола, толкапона и энтакапона, применявшихся

в дополнение к леводопе, показал, что наибольшему снижению дозы леводопы способствовал прием прамипексола и энтакапона ($p < 0,0001$). При этом наиболее значительное сокращение длительности периода выключения также отмечено при назначении прамипексола (приблизительно на 30%) и энтакапона ($p < 0,001$).

Pogarell et al. оценили эффективность адьювантной терапии прамипексомом у 84 пациентов с лекарственно-устойчивым тремором. Многие из этих пациентов уже ранее получали адьювантную терапию другими препаратами (в том числе агонистами дофамина) без удовлетворительного ответа. В этом исследовании прамипексол достоверно превосходил плацебо: разница между группами по среднему абсолютному изменению показателя выраженности тремора по шкале UPDRS (сумма баллов по вопросам 16, 20 и 21 в фазе включения) составила 4,4 балла (95% ДИ -6,2–(-2,5); $p < 0,0001$); соответственно разница по среднему относительному изменению показателя составила 34,7% в пользу прамипексола.

Лишь в небольшом количестве рандомизированных контролируемых исследований сравнивали эффективность прамипексола и других агонистов дофамина. Так, в 9-месячном исследовании, включавшем группу бромкриптина, было показано, что среднее относительное изменение показателя по II разделу UPDRS по сравнению с исходным уровнем составило -27% в группе прамипексола, -14% в группе бромкриптина и -5% в группе плацебо; по III разделу – -35, -24 и -6% соответственно. И хотя наблюдалась четкая тенденция к более высокой эффективности прамипексола по сравнению с бромкриптином, статистическая мощность данного исследования была недостаточной для сравнения групп активного лечения, поэтому говорить о достоверном различии между этими агонистами дофамина нельзя.

В другом исследовании, завершившемся недавно, сравнивали эффективность пластырей с ротигопином, прамипексола (как активного препарата сравнения) и плацебо. Оба препарата продемонстрировали сопоставимую эффективность в сокращении длительности периодов выключения и превосходили плацебо. Количество пациентов, ответивших на терапию, и сокращение

Продолжение на стр. 30.

Таблица 1. Исследования прамипексола у пациентов с ранними стадиями БП

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

UPDRS – унифицированная рейтинговая шкала оценки болезни Паркинсона

A. Antonini, P. Barone, R. Ceravolo, G. Fabbrini, M. Tinazzi, G. Abbruzzese, Италия

Роль прамипексола в лечении болезни Паркинсона

Продолжение. Начало на стр. 29.

длительности периодов выключения в абсолютном выражении были выше в группе прамипексола, однако разница не достигла статистической достоверности.

В заключение Reichmann et al. провели открытое исследование, в котором 1202 пациента с БП, исходно получавшие леводопу и агонисты дофамина (кроме прамипексола) в качестве адъювантной терапии, были переведены на прием комбинации леводопы и прамипексола в связи с недостаточной эффективностью предыдущего лечения в отношении двигательной активности, выраженности тремора и настроения (депрессия, ангедония). Перевод на прамипексол в целом привел к достоверному уменьшению выраженности симптомов; при этом тремор покоя уменьшился в большей степени, чем постуральный.

Нейропротекция или модификация течения заболевания

Как уже отмечалось выше, основным преимуществом агонистов дофамина, в том числе прамипексола, является способность задерживать развитие двигательных осложнений (дискинезии, феномена истощения), которые отмечаются при длительном применении леводопы. Такая способность была продемонстрирована в исследованиях с участием пациентов с ранними стадиями БП, которым в качестве стартового лечения назначали прамипексол, ропинирол или каберголин. Протекторный эффект наблюдался при применении агонистов дофамина как в виде стартовой монотерапии, так и при добавлении леводопы.

До конца не ясно, почему раннее назначение агонистов дофамина приводит к снижению частоты двигательных осложнений. По всей видимости, риск развития дискинезии определяется степенью денервации полосатого тела, суммарной дозой и длительностью лечения леводопой и, что немаловажно, периодом полувыведения используемого дофаминергического препарата. Риск возникновения двигательных нарушений выше на фоне приема леводопы, поскольку она имеет короткий период полувыведения (60–90 мин). У прамипексола период полувыведения составляет 9–12 ч.

Также предполагают, что прамипексол и другие агонисты дофамина обладают нейропротекторным эффектом, которые могут быть опосредованы рядом дополнительных механизмов действия. Среди них уменьшение синаптического оборота дофамина, антиоксидантная активность и защита нейронов базальных ганглиев от

глутаматергической эксайтотоксичности. Клиническая значимость этих защитных эффектов, продемонстрированных in vitro, пока неясна, их интерпретации мешает отсутствие плацебо-контроля и методов прямой оценки нейропротекции. Кроме того, в большинстве исследований in vitro, показавших нейропротекторный эффект прамипексола, требовалось предварительное применение прамипексола (до токсического воздействия) и относительно высокая концентрация препарата.

Чтобы с клинической точки зрения оценить нейропротекторный потенциал прамипексола, в одной из ветвей исследования CALM-PD пациентам, получавшим леводопу или прамипексол (с или без леводопы), проводили однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) с β-CIT до и во время лечения. Ранний анализ не выявил через 2 года какого-либо достоверного различия между группами. Однако после применения более чувствительных методов количественной оценки различие было обнаружено. Так, у пациентов в группе стартовой терапии прамипексом отмечалось достоверно большее поглощение β-CIT, что означает большую плотность нейронов черного вещества и, следовательно, их меньшую потерю. Через 3 и 4 года различие между группами оставалось достоверным, в группе прамипексола по-прежнему наблюдалось более выраженное поглощение лиганда и, соответственно, предполагалась большая плотность нейронов, что подразумевает повышение их выживаемости. Клиническая значимость этих наблюдений пока остается неясной.

Немоторные симптомы

Депрессия является распространенным немоторным психиатрическим симптомом БП, который отрицательно влияет на качество жизни пациентов и их трудоспособность. В проспективном исследовании Hughes et al., в котором пациентов с БП наблюдали в течение 11 лет, было показано, что наличие депрессии и деменции является важным предиктором смерти. В нескольких клинических исследованиях было установлено, что клиническая эффективность прамипексола не ограничивается только влиянием на двигательные симптомы, а включает также уменьшение депрессии, которая часто ассоциируется с БП.

В итальянском рандомизированном исследовании с участием 67 пациентов с БП, тяжелой депрессией и без двигательных осложнений сравнивали эффективность прамипексола и сертралина в отношении купирования депрессии, то есть достижения

показателя по шкале депрессии Гамильтона (HAM-D) ≤8 баллов. Через 12 нед купирование депрессии отмечено у достоверно большего количества пациентов в группе прамипексола (60,6%) по сравнению с сертралином (27,3%).

В другом рандомизированном исследовании, длившемся 8 мес, сравнивали влияние на депрессию прамипексола и эрголинового агониста дофамина перголида, назначенных в дополнение к терапии леводопой 41 пациенту с поздними стадиями БП без деменции, но с легкой или умеренной депрессией. Достоверное снижение среднего показателя по шкале депрессии Монтоммери-Асберга (MADRS) было отмечено только в группе прамипексола. Средний балл по шкале UPDRS достоверно снизился в обеих группах, без существенных различий между ними при применении сопоставимых средних суточных доз препаратов.

В недавно завершившемся крупном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 296 пациентов с БП и депрессией было показано, что применение прамипексола обеспечивает достоверное уменьшение выраженности симптомов этого состояния и повышение качества жизни. Прамипексол при этом хорошо переносился, отмечена меньшая частота досрочного прекращения лечения в связи с нежелательными явлениями по сравнению с плацебо. Однако в этом плацебо-контролируемом исследовании нельзя исключить влияние уменьшения выраженности двигательных симптомов на фоне терапии прамипексом на депрессию. Тем не менее использование прамипексола у пациентов с БП и симптомами депрессии может быть полезно при лечении двигательных симптомов и депрессии.

В недавнем метаанализе изучали влияние прамипексола на нарушения настроения и мотивации у пациентов с БП. Материалы для анализа были получены из рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований прамипексола из базы данных производителя (то есть авторы имели доступ к неопубликованным данным), в которых одной из конечных точек был показатель по I разделу шкалы UPDRS. В анализ включали только пациентов с исходным показателем >0 (0–4) по пунктам 3 (настроение) и 4 (мотивация). В 6 из 7 исследований (n=1296) принимали участие пациенты с двигательными флуктуациями на фоне леводопы, в одном — больные, не требовавшие применения леводопы. Исходный балл >0 по пункту 3 (настроение) отмечен у 480 пациентов. Ухудшение настроения уменьшилось у

64,7% пациентов в группе прамипексола и у 43,4% в группе плацебо (OP 2,41; p<0,001). Исходный балл >0 по пункту 4 (мотивация) отмечен у 570 пациентов. Нарушения мотивации уменьшились у 63,2% больных, получавших прамипексол, и у 45%, получавших плацебо (OP 2,06; p<0,001). Авторы пришли к выводу о том, что прамипексол оказывает положительное влияние на настроение и мотивацию у пациентов с БП без большого депрессивного расстройства.

У 657 пациентов с БП оценивали влияние прамипексола на выраженность ангедонии с помощью шкалы самооценки SHAPS-D (Snaith-Hamilton Pleasure Scale) и депрессии с помощью заполняемой исследователем шкалы SPES (Short Parkinson's Evaluation Scale). В начале исследования ангедония была отмечена у 45,7% пациентов с БП из общей когорты и у 79,7% пациентов с БП и депрессией. Легкая депрессия (1 балл по шкале SPES) имела место у 47% больных, умеренная и тяжелая (2–3 балла) — у 22%. К концу 9-месячного периода лечения прамипексомом достоверно снизилась частота депрессии (умеренной и тяжелой до 6,8%, легкой до 37,6%) и ангедонии (до 25,5%), а также двигательных нарушений.

Переносимость

Краткосрочные побочные эффекты прамипексола аналогичны тем, которые наблюдаются при применении других агонистов дофамина и леводопы, — тошнота, рвота и постуральная гипотензия. Они, как правило, развиваются в начале лечения и уменьшаются по мере развития толерантности. В клинических исследованиях примерно равное количество пациентов в группах прамипексола и плацебо досрочно прекращали лечение из-за нежелательных явлений. Прамипексол и другие агонисты дофамина по сравнению с леводопой ассоциируются с более высокой частотой некоторых дофаминергических побочных эффектов, таких как отеки, галлюцинации, дневная сонливость и внезапное засыпание, а также расстройств контроля над побуждениями (импульсивных расстройств).

Отеки

Отеки являются частым, хотя и плохо распознаваемым осложнением дофаминергической терапии. Они могут развиваться при применении не только большинства агонистов дофамина (эрголиновых и неэрголиновых), но и леводопы. В большинстве исследований было показано, что отеки нижних конечностей, вызванные прамипексомом, исчезают после отмены препарата. Однако не совсем понятно, существует ли связь между дозой прамипексола и выраженностью отеков. Так, в исследовании с участием 17 пациентов (15 с БП и 2 с синдромом беспокойных ног) была показана четкая дозозависимость выраженности отеков. В то же время ретроспективный анализ историй болезни 237 пациентов, получавших прамипексол, не выявил какой-либо связи между дозой препарата и частотой или выраженностью отеков нижних конечностей. В недавнем post hoc анализе исследования CALM-PD было установлено, что отеки нижних конечностей в группе стартовой терапии прамипексомом в течение 4-летнего наблюдения отмечались у 45% больных. Важно отметить, что отеки в большинстве случаев возникали не менее чем через 2 года непрерывной терапии, что позволяет предположить недооценку частоты этого осложнения в исследованиях меньшей продолжительности.

Дневная сонливость

В зависимости от используемой методологии чрезмерную сонливость в дневное время выявляли у 16–51% пациентов с БП. О внезапном засыпании как побочном эффекте неэрголиновых агонистов дофамина, таких как прамипексол и ропинирол, впервые сообщили Frucht et al. Оно может отмечаться у 4–6% пациентов с БП, получающих дофаминергическую терапию.

Для оценки частоты дневной сонливости на фоне приема прамипексола был проведен ретроспективный анализ амбулаторных

Таблица 2. Исследования прамипексола у пациентов с поздними стадиями БП

| Исследование | Дизайн исследования | Группы терапии | Первичная конечная точка | Значение первичной конечной точки |
|------------------------|--|--|---|--|
| Wermuth, 1998 | Многоцентровое 11-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое (n=69) | Прамипексол в дозе до 5 мг/сут Плацебо | Общий показатель по шкале UPDRS | В конце периода приема поддерживающей дозы общий показатель по шкале UPDRS в группе прамипексола был достоверно лучше по сравнению с плацебо (p=0,0184) |
| Lieberman et al., 1997 | Многоцентровое 31-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое (n=360) | Прамипексол в дозе 0,35–4,5 мг/сут Плацебо | Средний показатель по II разделу шкалы UPDRS во время периодов включения и выключения. Средний показатель по III разделу шкалы UPDRS во время периодов включения | Через 31 неделю показатели по II (p<0,0001) и III разделу шкалы UPDRS (p=0,01) были достоверно ниже в группе прамипексола по сравнению с плацебо |
| Pinter et al., 1999 | Многоцентровое 11-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое (n=78) | Прамипексол в дозе до 5 мг/сут Плацебо | Общий показатель по UPDRS | В конце периода приема поддерживающей дозы общий показатель по шкале UPDRS был достоверно лучше в группе прамипексола по сравнению с плацебо (p=0,0002) |
| Guttman, 1997 [23] | Многоцентровое 9-месячное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое (n=247) | Прамипексол в дозе до 4,5 мг/сут Бромокриптин до 30 мг/сут Плацебо | Показатель по II и III разделу шкалы UPDRS | В конце периода приема поддерживающей дозы показатель по II (p=0,0002) и III разделу шкалы UPDRS (p=0,0006) был достоверно лучше в группе прамипексола по сравнению с плацебо |
| Mizuno et al., 2003 | Многоцентровое 12-недельное рандомизированное двойное слепое японское плацебо-контролируемое (n=313) | Прамипексол в дозе до 4,5 мг/сут Бромокриптин до 22,5 мг/сут Плацебо | Средний показатель по II разделу шкалы UPDRS во время периодов включения и выключения. Средний показатель по III разделу шкалы UPDRS во время периодов включения | В конце периода приема поддерживающей дозы показатели по II и III разделам шкалы UPDRS были достоверно лучше в группах прамипексола и бромокриптина по сравнению с плацебо (p<0,001) |

UPDRS – унифицированная рейтинговая шкала оценки болезни Паркинсона

карт и историй болезни 40 пациентов, принимавших участие в клинических исследованиях в рамках одного исследовательского центра. Из 22 пациентов, принимавших прамипексол в двойных слепых исследованиях, у 6 отмечалась дневная сонливость как нежелательное явление (в одном случае умеренная и в пяти легкая), а из 18 больных, получавших плацебо, — у двоих (у одного тяжелая, у другого умеренная). В открытых расширенных исследованиях о дневной сонливости как нежелательном явлении сообщали 57% пациентов, получавших прамипексол, из них 30% участников об умеренной и 8% о тяжелой. У больных с умеренной или тяжелой сонливостью начало наиболее выраженной сонливости приходилось на применение средней суточной дозы прамипексола 4 мг/сут (диапазон 0,75-4,5 мг). Пациенты принимали прамипексол в среднем 10 мес (0,03-22 мес). Структурированное интервью позволило установить, что 7 пациентов засыпали за рулем, в том числе двое сообщили о небольших дорожно-транспортных происшествиях, вызванных засыпанием за рулем. Большинство из этих пациентов отмечали относительно непрерывную сонливость, которая приводила к засыпанию без реагирования на сигналы опасности в периоды отсутствия активности. Трое пациентов сообщали о периодическом появлении на фоне нормального бодрствования непреодолимой сонливости, которой предшествовали продромальные симптомы.

Согласно результатам CALM-PD пациенты в группе прамипексола чаще сообщали о сонливости к концу исследования. В связи с развитием сонливости из исследования выбыло 12 пациентов (8%) в группе прамипексола и один (0,7%) в группе леводопы. Из 12 больных 8 (66%) описывали сонливость как «внезапную» или «неожиданную», 5 (41%) сообщили о том, что такие эпизоды имели место во время вождения. Два серьезных неблагоприятных события, связанных с вождением, были зарегистрированы в группе леводопы и 5 — в группе прамипексола. Сонливость, судя по всему, возникла преимущественно при повышении дозы прамипексола. Дальнейший анализ результатов показал, что стартовая терапия прамипексомом у пациентов с ранними стадиями БП повышает риск развития сонливости почти в два раза.

Из-за повышения риска сонливости при применении прамипексола и других агонистов дофамина врачи обязаны предупреждать пациентов, получающих их, об этой потенциальной проблеме. Необходимо регулярно оценивать состояние пациентов. При выявлении сонливости схема ведения должна обязательно включать гигиену сна, исключение нарушений сна, которые могут приводить к сонливости, а также назначение минимальных доз агонистов дофамина, обеспечивающих удовлетворительный клинический контроль. Пациенты с чрезмерной дневной сонливостью не должны управлять транспортными средствами, пока проблема не будет решена.

Расстройства контроля над побуждениями

Дофаминергическая терапия при БП ассоциируется с расстройствами поведения, такими как синдром дофаминовой дисрегуляции, повторяющиеся ненормальные бессмысленные действия (пандинг) и навязчивые действия, обусловленные стимулом. Если синдром дофаминовой дисрегуляции и пандинг ассоциируются в основном с лечением леводопой в высоких дозах, то расстройства контроля над побуждениями (РКП) чаще встречаются у пациентов с БП, получающих агонисты дофамина. Возможными независимыми факторами риска РКП являются дофаминергическая терапия, особенно в высоких дозах, и более молодой возраст (≤ 65 лет); они могут чаще развиваться у пациентов, не состоящих в браке или же сообщающих о семейном анамнезе патологической склонности к азартным играм (лудомании). Кроме того, пациенты и медицинский персонал должны быть осведомлены о возможности развития других поведенческих симптомов РКП и навязчивости, таких как компульсивное

переедание или навязчивое желание совершать покупки. При РКП следует рассмотреть возможность снижения дозы или постепенной отмены препарата. При БП типичные РКП включают гиперсексуальность, лудоманию, компульсивные покупки и переедание; все они могут оказывать значительное влияние на повседневную жизнь пациента.

В трех систематических исследованиях было установлено, что 6-13% пациентов с БП соответствуют критериям РКП. В этих исследованиях прамипексол назначали значительной части больных с РКП (до 50% всех пациентов, принимающих агонисты дофамина). Достоверные различия между различными агонистами дофамина по частоте РКП не установлены.

Фибротические реакции

В то время как применение эрголиновых агонистов дофамина перголида и каберголина

в значительной степени ограничивается риском развития таких серьезных осложнений, как ретроперитонеальный и плевропульмональный фиброз, прамипексол не проявляет фибротического эффекта. Действительно, в исследованиях, где изучалась связь между приемом агонистов дофамина и клапанным пороком сердца, не сообщалось о случаях заболевания, вызванных прамипексомом, или же их частота была сопоставима с контрольной группой соответствующего возраста. Кроме того, сообщения о ретроперитонеальном или плевропульмональном фиброзе касаются исключительно эрголиновых агонистов. Это согласуется с отсутствием сродства прамипексола к серотониновым рецепторам, которые, возможно, играют определенную роль в развитии указанных нежелательных явлений при применении эрголиновых агонистов.

Дозирование

Лечение прамипексомом, как правило, начинают с дозы 0,25 мг и постепенно титруют до 1,5 мг 3 раза в сутки в зависимости от ответа пациента. Следует отметить, что в исследованиях по изучению различных доз прамипексола было показано, что применение 0,5 мг 3 раза в сутки сопоставимо по эффективности с более высокими дозами, но ассоциируется с меньшей частотой побочных эффектов. В связи с этим сегодня рекомендуется в большинстве случаев титровать дозу прамипексола до 0,5 мг 3 раза в сутки; более высокие дозы следует назначать в отдельных случаях, но не в качестве рутинной практики.

Список литературы находится в редакции.

Сокращенный перевод с англ. **Натали Мищенко**

CNS Drugs. 2010 Oct 1; 24 (10): 829-841

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^{2,8}.
- Зменшує моторні ускладнення пов'язані з протипаркінсонічним лікуванням².
- Відстрочує і зменшує необхідність у використанні леводопи^{3,5}.
- Вірогідно зменшує тремор, резистентний до леводопи⁴.
- Забезпечує легкий та зручний підбір дози лікування⁵.
- Добре переноситься⁶.

1. The Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. Arch Neurol. 2004; 61:1044-1053.
2. Pinter MM, Pogarell O, Oertel WH. Efficacy safety, and tolerance of the non-ergoline dopamine agonist pramipexole in the treatment of advanced Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled, randomised, multicentre study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999; 66:436-441. 3. Barone P et al. Pramipexole without levodopa as early treatment for Parkinson's disease: long-term follow-up of 717 patients. Neurology (2001) 56 (Suppl. 3): A343. 4. O Pogarell, T Gasser, et al. Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: a randomised, double blind, placebo controlled multicenter study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 72:713-720.
5. Інструкція для медичного застосування препарату. 6. Kevin M Biglan & Robert G Holloway A review of pramipexole and its clinical utility in Parkinson's disease. Expert Opin. Pharmacother. (2002) 3(2): 197-210. 7. Фармстандарт. Дані за перше півріччя 2010 року. Ринок Н04. 8. Shannon KM, Bennett JP et al. Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. The Pramipexole Study Group. Neurology 1997; 49: 724-728.



Представництво Берінгер Інґельхайм РЦВ ГмбХ енд Ко КГ:
01054, Київ, вул. Тургенівська, 26; тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05
Регістраційні посвідчення: № UA/3432/01/01, № UA/3432/01/02
Виробник: Берінгер Інґельхайм Фарма ГмбХ, Німеччина

Мірапекс[®]
таблетки прамипексола

Контролюючи рух і дещо більше