

# Опыт применения Мирапекса ПД при болезни Паркинсона

*А.В. Карabanов, С.Н. Иллариошкин*

Агонисты дофаминовых рецепторов остаются наряду с леводопой препаратами первого ряда в лечении болезни Паркинсона. Их преимуществами являются меньший риск развития дискинезий и флуктуаций симптомов, отсутствие необходимости метаболизирования для оказания основного эффекта, а также установленный в эксперименте нейрорепродуктивный потенциал. Одним из наиболее эффективных дофаминовых агонистов, имеющим обширную доказательную базу, является прамипексол (Мирапекс). В статье представлен собственный опыт применения новой формы прамипексола с пролонгированным 24-часовым действием – препарата Мирапекс ПД. Рассматриваются вопросы перевода со стандартного дофаминового агониста на Мирапекс ПД, отмечаются удобство и безопасность данного инновационного препарата, повышение комплаентности пациентов и расширение возможностей осуществления постоянной дофаминергической стимуляции при болезни Паркинсона.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, агонисты дофаминовых рецепторов, Мирапекс ПД, постоянная дофаминергическая стимуляция.

Лечение болезни Паркинсона (БП) является актуальной проблемой современной неврологии в связи с высокой распространенностью этого нейродегенеративного заболевания в популяции и тяжелым характером двигательных нарушений, приводящих к инвалидизации и социальной дезадаптации пациентов.

Несмотря на мультисистемность поражения, свойственного БП и затрагивающего как центральные, так и периферические нейрональные структуры, основное значение в формировании клинического синдрома БП (брадикинезия, тремор покоя, мышечная ригидность, постуральные нарушения) придается патологии дофаминпродуцирующих нейронов в компактной части черной субстанции среднего мозга [1–3]. В связи с этим на протяжении уже нескольких десятилетий ключевым подходом в терапии БП остается коррекция нейротрансмиссивного, и в первую очередь моноаминового, дисбаланса в центральной нервной системе. На сегодняшний день известно 6 групп противопаркинсонических средств, позволяющих решать эту задачу: препараты леводопы (биологического предшественника дофамина), агонисты дофаминовых рецепторов (АДР), ингибиторы моноаминоксидазы Б, ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы, антагонисты глутаматных рецепторов (амантадины) и центральные холинолитики. Проводимая терапия носит симптоматический характер и не предотвращает прогрессирования нейродегенеративного процесса, однако позволяет существенно компенсировать двигательные функции пациента и в течение длительного времени сохранять приемлемое качество жизни

[2, 4, 5]. При этом к препаратам первого ряда принято относить леводопу и АДР.

Внедрение в практику в конце 1960-х годов препаратов леводопы ознаменовало собой качественно новый этап в лечении БП, и эти препараты до сих пор остаются “золотым стандартом” при БП. Однако после краткого периода эйфории, связанной с первоначальными результатами применения леводопы, неврологам стало понятно, что эта терапия не является панацеей и через 3–5 лет вызывает развитие лекарственных осложнений в виде суточных флуктуаций симптоматики и разнообразных дискинезий. Указанные осложнения на фоне нарастающих нейродегенеративных изменений создают целый ряд новых, трудноразрешимых проблем [5]. Именно поэтому большие усилия исследователей были направлены на разработку и внедрение препаратов, напрямую воздействующих на постсинаптические дофаминовые рецепторы.

На практике первым представителем группы АДР стал апоморфин, применяемый подкожно с середины XX столетия и переживающий в наши дни “второе рождение” в связи с изобретением помпы для постоянного дозированного введения этого препарата. Широкое использование АДР началось в середине 1970-х годов с внедрением в практику удобных пероральных форм указанных препаратов – первоначально бромокриптина, а затем перголида и других синтетических производных спорыньи. Применение АДР первого поколения (первоначально на поздней стадии БП в сочетании с леводопой, а позднее и в начале заболевания в качестве монотерапии) сыграло большую роль в развитии всей стратегии фармакотерапии паркинсонизма и способствовало изучению различных подтипов дофаминовых рецепторов (D<sub>1</sub>–D<sub>5</sub>). Было установлено их распределение в центральной нервной системе, показаны разнообразные фармакологические эффекты различных представителей группы АДР и роль отдельных подтипов

ФГБУ “Научный центр неврологии” РАМН, Москва.

**Алексей Вячеславович Карabanов** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-консультативного отделения.

**Сергей Николаевич Иллариошкин** – профессор, зам. директора по научной работе, рук. отдела исследований мозга.

дофаминовых рецепторов в генезе развивающихся двигательных, психических и поведенческих нарушений (импульсивно-компульсивные расстройства, галлюцинации, изменения в аффективной сфере и др.) [6–8]. Оказалось, что все АДР эрголинового ряда характеризуются многочисленными побочными эффектами – аналогично явлениям, описанным в средние века при употреблении в пищу зерен ржи, зараженных склероциями спорыньи. К числу наиболее значимых осложнений относятся ортостатическая гипотензия, синдром Рейно, забрюшинный и легочный фиброз, клапанная патология сердца, тошнота и рвота, обострение язвенной болезни [9]. В связи с этим большинство производных спорыньи среди препаратов АДР постепенно вышли из употребления. В начале 1990-х годов были разработаны неэрглиновые АДР, характеризующиеся значительно лучшей переносимостью. Именно неэрглиновые АДР (прамипексол, ропинирол, пирибедил, ротиготин) позволили этому классу препаратов занять ведущее место в ряду современных противопаркинсонических средств.

В многочисленных экспериментальных исследованиях на моделях токсического повреждения дофаминергических и недофаминергических нейронов были продемонстрированы нейропротекторные и антиоксидантные эффекты АДР неэрглинового ряда [10, 11]. Антиоксидантный эффект реализуется за счет наличия в структуре большинства АДР гидроксированного бензольного кольца, имеющего свойства “сборщика” свободных радикалов. Помимо этого АДР повышают экспрессию глутатиона, каталазы и супероксиддисмутазы в нейронах, предотвращают действие митохондриальных токсинов, значительно уменьшают концентрацию активных форм кислорода в митохондриальной фракции [9, 12, 13]. Антиапоптотический потенциал АДР наиболее убедительно продемонстрирован для прамипексола. Этот препарат на культуре клеток способствовал рекрутированию мозгового нейротрофического фактора (BDNF), предотвращал кальцийзависимую дегенерацию митохондрий, уменьшал активацию каспазы-3 и высвобождение цитохрома С – индукторов апоптоза [14, 15]. Эти эффекты обнаруживались в различных клеточных системах, в том числе на нейронах, лишенных дофаминовых рецепторов, что свидетельствует о наличии в действии АДР недофаминергического компонента [16]. К дофаминергическим нейропротекторным свойствам прамипексола и других АДР относят стимуляцию пресинаптических дофаминовых ауторецепторов (контроль синтеза и кругооборота дофамина), а также ингибирование глутаматной нейротоксичности, связанной с гиперактивностью субталамического ядра [16]. В клинической практике имеются определенные косвенные признаки, выявленные с использованием позитронной эмиссионной томографии (исследование CALM-PD (Comparison of the Agonist Pramipexole with Levodopa on Motor Complications of Parkinson’s Disease)) и свидетельствующие о возможной способности прамипек-

сола замедлять темп нарастания дегенеративных изменений nigростриатных терминалей [17].

По сравнению с другими представителями группы АДР препарат прамипексол, представляющий собой неэрглиновый дериват аминобензотиазола, отличается высокой селективностью действия в отношении  $D_2/D_3$ -рецепторов. Он характеризуется высокой биодоступностью и длительным (до 12 ч) периодом полувыведения [18, 19]. Противопаркинсоническая эффективность прамипексола начиная с 1996 г. убедительно доказана в ряде рандомизированных плацебоконтролируемых исследований у пациентов как на ранней (в виде монотерапии), так и на поздней стадии БП.

В ранней стадии БП монотерапия прамипексомом сопровождается [9, 20]:

- улучшением суммарных показателей шкалы оценки двигательной симптоматики (в среднем на 20%);
- отсрочиванием необходимости назначения леводопы (50–60% больных, получающих прамипексол, не нуждаются в леводопе к концу 3-го года монотерапии).

У пациентов на развернутых стадиях БП прамипексол в комбинации с препаратами леводопы также активен в отношении основных двигательных проявлений паркинсонизма, одновременно позволяя [9, 18]:

- добиться сокращения общей длительности off-периодов (в среднем на 30–40%);
- удлинить on-период (в среднем на 2 ч в сутки);
- снизить суточную дозу леводопы (на 15–30%) и, таким образом, уменьшить тяжесть леводопаиндуцированных дискинезий.

Наш многолетний опыт показывает, что в зависимости от режима назначения (монотерапия, сочетание с леводопой или другими препаратами) прамипексол снижает выраженность тремора покоя на 34,6–42,9%, гипокинезии – на 27,1–33,8%, мышечной ригидности – на 19,3–25,6% [21, 22]. Антитреморный и антидепрессивный эффекты прамипексола подтверждены многими авторами, в том числе по итогам рандомизированных плацебоконтролируемых исследований [22–27]. Прамипексол может считаться препаратом выбора при лечении раннего и ювенильного паркинсонизма. В этих случаях препарат играет особую роль в связи с необходимостью реализации максимально “щадящей” и долговременной (на десятилетия) схемы противопаркинсонической терапии, а также ввиду характерной для ранних форм БП предрасположенности к быстрому появлению выраженных лекарственных дискинезий даже при использовании небольшой дозы леводопы [21]. Наилучшие результаты применения прамипексола были получены нами именно при паркинсонизме с ранним началом симптомов: почти в половине случаев оказалось возможным полностью отменить либо в 1,5–2 раза сократить прием леводопы при удовлетворительном контроле за моторикой и самообслуживанием больных, при этом дозировка

прамипексола могла оставаться стабильной на протяжении 7–10 лет [22].

Многочисленные данные свидетельствуют о важной роли режима дофаминергической стимуляции в развитии осложнений проводимой терапии. В эксперименте прерывистый режим назначения АДР короткого действия сопровождался развитием дискинезий, тогда как при назначении животным длительнодействующих агонистов или при непрерывном инфузионном введении АДР эти осложнения не развивались [6]. В этой связи большой интерес вызывает внедрение в практику в последние годы пролонгированной формы прамипексола с 24-часовым периодом действия [28]. В нашей стране эта форма известна как **Мирапекс ПД** (пролонгированного действия). В такой таблетке активное вещество равномерно распределено в полимерном матриксе, который при прохождении через желудочно-кишечный тракт постепенно превращается в гель, равномерно высвобождающий прамипексол на протяжении суток. Показано, что пролонгированный прамипексол, принимаемый однократно в день, по своему эффекту идентичен стандартной форме препарата с немедленным высвобождением и 3–4-кратным приемом – как у пациентов с ранней стадией БП, так и при развернутой стадии [29, 30]. В группе Мирапекса ПД приверженность пациентов лечению существенно выше, а препарат значительно более удобен для повседневного длительного приема по сравнению со стандартным прамипексолом. Важно отметить, что перевод со стандартного прамипексола на его пролонгированную форму может осуществляться одновременно (с вечера на утро следующего дня), что почти не требует какой-то специальной коррекции общей суточной дозы препарата [31].

Мирапекс ПД выпускается в таблетках с различными дозировками – 0,375; 0,75; 1,5; 3,0 и 4,5 мг, в нашей стране в настоящее время доступны дозировки 0,375; 1,5 и 3,0 мг. Таблетки принимают однократно (обычно утром), вне зависимости от приема пищи, титрование дозы начинают с 0,375 мг/сут, дозу увеличивают на 0,375–0,75 мг еженедельно (до 1,5–4,5 мг/сут). Согласно полученному опыту, Мирапекс ПД хорошо переносится и обеспечивает высокую удовлетворенность пациентов и ухаживающих за ними лиц в связи с простотой схемы лечения. При этом в случае перевода со стандартного прамипексола на Мирапекс ПД достигнутый ранее противопаркинсонический эффект сохраняется в полной мере.

Приводим характерный клинический пример, иллюстрирующий преимущества Мирапекса ПД у пациентки с БП, испытывавшей ранее определенные проблемы при приеме стандартных АДР.

**Больная Б.Т.**, 1949 г.р., предъявляет жалобы на “не ловкость”, скованность и (при волнении) дрожание в левой руке, боли в левом плечевом суставе, общую скованность и замедленность движений, умственную и физическую утомляемость, запоры. Болеет на протяжении года, вы-

шеуказанная симптоматика постепенно прогрессирует. Принимает пирибедил по 100 мг 3 раза в день, амантадина сульфат по 50 мг 2 раза в день – на фоне приема препаратов отметила небольшое улучшение состояния, однако при этом появились эпизоды дневной сонливости, в связи с чем снизила дозу пирибедила до 100 мг/сут в 2 приема.

Неврологический статус: легкая гипомимия; снижение темпа движений в левой кисти, минимальное повышение мышечного тонуса в сгибателях–разгибателях предплечья с двух сторон, больше слева. Мелкоамплитудный постуральный тремор в пальцах левой руки в состоянии покоя; при заданиях на движения глазных яблок, прямой и обратный счет, пробах на праксис и других формах когнитивной нагрузки появляется отчетливый тремор покоя в левой руке. Легкий ахейрокинез слева при ходьбе.

Пациентке были отменены пирибедил и амантадин, назначен прамипексол (Мирапекс) 2 мг/сут в 3 приема (с постепенным титрованием дозы до целевых значений) и разагилин 1 мг утром. Состояние больной улучшилось: практически исчез тремор в руках, пациентка смогла подерживать прежний уровень активности, водить машину. На протяжении последующих 3 лет состояние в целом оставалось стабильным, однако в последние 2 мес пациентка отметила ухудшение ночного сна (спит не более 5 ч), днем стали беспокоить периодические эпизоды сонливости, наблюдалось также небольшое нарастание скованности. При осмотре помимо типичной левосторонней симптоматики гемипаркинсонизма при динамических пробах выявлена негрубая брадикинезия в правых руке и ноге.

Были даны рекомендации заменить стандартный прамипексол на препарат с замедленным 24-часовым высвобождением (Мирапекс ПД, суточная доза 1,5 мг утром однократно), разагилин 1 мг утром. Спустя 4 нед нормализовался суточный цикл сна, заметно уменьшилась скованность мышц конечностей, улучшилось самообслуживание.

Таким образом, Мирапекс ПД позволяет эффективно контролировать клинические симптомы БП в течение 24 ч при хорошей переносимости и удобстве приема этого инновационного противопаркинсонического препарата, что в полной мере отвечает запросам современной клинической неврологии и решает задачу обеспечения постоянной дофаминергической стимуляции.

### Список литературы

1. Иллариошкин С.Н. // Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей / Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. М., 2011. С. 41.
2. Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению / Под ред. В.Н. Штока и др. М., 2002.
3. Braak H. et al. // *Neurobiol. Aging*. 2003. V. 24. P. 197.
4. Goetz C.G. et al. // *Mov. Disord.* 2005. V. 20. P. 395.
5. Poewe W. // *Clin. Interv. Aging*. 2010. V. 7. P. 229.
6. Jenner P. // *Neurology*. 2002. V. 58. № 4. Suppl. 1. P. S1.
7. Keibabian J.W., Calne D.B. // *Nature*. 1979. V. 227. P. 93.
8. Ray N.J. et al. // *Neurobiol. Dis.* 2012. V. 48. P. 519.

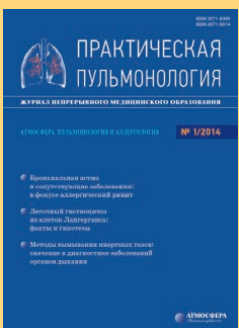
9. Rascol O. et al. // Handbook of Clinical Neurology. V. 84. Parkinson's disease and related disorders. Part II / Ed. by W.C. Koller, E. Melamed. Edinburgh, 2007. P. 73.
10. Ogawa N. et al. // Parkinsonism Relat. Disord. 1999. V. 5. P. S1.
11. Schapira A.H., Olanow C.W. // JAMA. 2003. V. 291. P. 358.
12. Finotti N. et al. // Pharmacol. Res. 2000. V. 42. P. 287.
13. Nishibayashi S. et al. // J. Neurochem. 1996. V. 67. P. 2208.
14. Gu M. et al. // J. Neurochem. 2004. V. 91. P. 1075.
15. Schapira A.H. // Eur. J. Neurol. 2008. V. 15. Suppl. 1. P. 5.
16. Stocchi F. // Handbook of Clinical Neurology. V. 84. Parkinson's disease and related disorders. Part II / Ed. by W.C. Koller, E. Melamed. Edinburgh, 2007. P. 17.
17. A randomized controlled trial comparing pramipexole with levodopa in early Parkinson's disease: design and methods of the CALM-PD Study. Parkinson Study Group // J. Clin. Neuropharmacol. 2000. V. 23. P. 34.
18. Molho E.S. et al. // J. Neural. Transm. 1995. V. 45. Suppl. P. 225.
19. Wong K.S. et al. // J. Neurol. Sci. 2003. V. 216. P. 81.
20. Shannon K.M. et al. // Neurology. 1997. V. 49. P. 724.
21. Иванова-Смоленская И.А. и др. // Неврол. журн. 2002. № 2. С. 38.
22. Иллариошкин С.Н. и др. // Журн. неврол. и психиатр. 2006. № 11. С. 26.
23. Barone P. et al. // Lancet Neurol. 2010. V. 9. P. 573.
24. Kunig G. et al. // Clin. Neuropharmacol. 1999. V. 22. P. 301.
25. Lieberman A. et al. // Neurology. 1997. V. 49. P. 162.
26. Moller J.C., Oertel W.H. // Eur. J. Neurol. 2000. V. 7. Suppl. I. P. 21.
27. Pogarell O. et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2002. V. 72. P. 713.
28. Rascol O. // Eur. J. Neurol. 2011. V. 18. Suppl. 1. P. 3.
29. Hauser R.A. et al. // Mov. Disord. 2010. V. 25. P. 2542.
30. Schapira A.H. et al. // Movement Disorder Society 13th International Congress. Paris, 2009. Poster We-199.
31. Rascol O. et al. // Mov. Disord. 2010. V. 25. P. 2326. ●



Продолжается подписка  
на научно-практический журнал

## “АТМОСФЕРА. НОВОСТИ КАРДИОЛОГИИ”

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 340 руб., на один номер – 170 руб. Подписной индекс 37211.



Продолжается подписка на журнал  
непрерывного медицинского образования

## “ПРАКТИЧЕСКАЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЯ”

Журнал выходит 4 раза в год **ВМЕСТО** журнала “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 440 руб., на один номер – 220 руб. Подписной индекс 81166.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.  
Редакционную подписку на любой журнал издательства “Атмосфера”  
можно оформить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51