

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ПРАМИПЕКСОЛА НА РАННЕЙ СТАДИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Н.В. Федорова, Е.Н. Губанова

Центр экстрапирамидных заболеваний нервной системы, кафедра неврологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

Контакты: Наталия Владимировна Федорова natalia.fedorova@list.ru

В статье рассматривается клинический случай ранней стадии смешанной формы болезни Паркинсона (БП) с выраженными аффективными нарушениями и синдромом беспокойных ног. Назначение 3 мг пролонгированной формы прамипексола однократно в сутки значительно улучшило состояние больной, привело к регрессу двигательных симптомов и аффективных нарушений. Приводятся данные об эффективности агонистов дофаминовых рецепторов в лечении БП и преимуществах пролонгированных форм препаратов.

Ключевые слова: агонисты дофаминовых рецепторов, прамипексол, болезнь Паркинсона, депрессия

USE OF EXTENDED-RELEASE PRAMIPEXOLE IN EARLY-STAGE PARKINSON'S DISEASE: DESCRIPTION OF A CLINICAL CASE

N. V. Fedorova, Ye. N. Gubanova

Center of Extrapyrarnidal Diseases, Department of Neurology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

The paper considers a clinical case of early-stage mixed Parkinson's disease (PD) with significant affective disorders and restless legs syndrome. Once-daily extended-release pramipexole 3 mg significantly improved a patient's status and led to regression of movement and affective disorders. The paper gives data on the efficacy of dopamine receptor agonists in treating PD and the benefits of their extended-release formulations.

Key words: dopamine receptor agonists, pramipexole, Parkinson's disease, depression

Введение

Раннее начало терапии болезни Паркинсона (БП) должно обеспечивать улучшение повседневной активности и качества жизни больных, замедлять прогрессирование заболевания и предотвращать в будущем развитие моторных флуктуаций и дискинезий. При выборе противопаркинсонического препарата учитывают многие факторы: возраст больного, степень тяжести заболевания, наличие или отсутствие когнитивных и аффективных расстройств, сопутствующие заболевания, социально-экономические факторы. Традиционно терапия ранних стадий болезни начинается с назначения агонистов дофаминовых рецепторов (АДАР), амантадинов, ингибиторов моноаминоксидазы, реже – холинолитиков.

Приводим описание клинического наблюдения.

Больная П., 52 года, страдает БП в течение 3 лет. Дебют заболевания – с тремора правой руки; через год присоединились скованность правых конечностей, выра-

женная депрессия, апатия, нарушения сна. Больная говорила своим родственникам, что в последнее время ее перестали радовать приятные мелочи, радостные события в семейной жизни; она стала равнодушна к своим близким, перестала читать, общаться с друзьями. В течение последнего года пациентку беспокоят неприятные ощущения в нижних конечностях типа «стягивание» и «скручивание», возникающие в вечернее и ночное время, когда пациентка находится в покое или лежит в кровати. Для облегчения этих неприятных ощущений она вынуждена вставать с постели и переминаться с ноги на ногу или ходить по комнате, что приносит ей временное улучшение. Эти ощущения в ногах значительно нарушали период засыпания, по утрам больная чувствовала себя разбитой и нетрудоспособной. В течение 3 лет пациентка категорически отказывалась от посещения невролога и приема каких-либо лекарственных средств, мотивируя это тем, «что ей уже ничем нельзя помочь, она больна неизлечимым заболеванием и скоро умрет».

При осмотре в Центре экстрапирамидных заболеваний нервной системы: легкая гипомимия, микрография. Мелкоразмашистый тремор покоя правой руки, легкая гипокинезия правых конечностей, умеренное повышение мышечного тонуса по экстрапирамидному типу в правых конечностях. При ходьбе слегка «подтаскивает» правую ногу. Постуральной нестабильности нет. Сухожильные рефлексы сохранены, чувствительных расстройств нет. Эмоционально неустойчива, во время осмотра неоднократно плачет, отмечается сниженный фон настроения.

Диагноз: БП, смешанная форма, I степень тяжести. Аффективные расстройства (депрессия, апатия, ангедония). Синдром беспокойных ног (СБН).

Проведено дополнительное исследование с применением шкалы, оценивающей качество жизни; унифицированной шкалы оценки БП; шкал тревоги, депрессии, оценки нарушений сна и дневной сонливости.

После осмотра с больной проведена психотерапевтическая беседа, пациентка получила напечатанные популярные пособия для больных с информацией о природе БП, ее клинических проявлениях, методах лечения заболевания. Был назначен прамипексол (Мирапекс ПД) 1 раз в день с постепенным увеличением дозы 1 раз в неделю от 0,375 до 3 мг/сут. Больная согласилась принимать один лекарственный препарат однократно в сутки. При осмотре через 3 мес отмечено значительное уменьшение выраженности гипокинезии, ригидности правых конечностей, нормализация почерка, полный регресс тремора. При осмотре улыбается, отмечает улучшение настроения, нормализацию сна. Неприятные ощущения, возникающие в покое в вечернее время в ногах, полностью регрессировали. Вновь стала ходить в гости, посещать театры и кино, записалась в спортклуб, бассейн. Динамика основных показателей шкал представлена в таблице.

Обсуждение

Таким образом, у больной с ранней стадией БП на фоне выраженной депрессии, апатии и ангедонии отмечалась низкая приверженность терапии с отрицанием ее возможной эффективности. Психотерапия

и назначение прамипексола пролонгированного действия 1 раз в сутки привели к контролю как моторных, так и немоторных проявлений БП, в том числе и СБН.

Для повышения сниженной дофаминергической активности с 1971 г. в качестве терапии БП применяются АДАР, которые напрямую стимулируют дофаминергические рецепторы, воспроизводя эффект дофамин. Фармакологический эффект препаратов этого класса осуществляется в обход дегенерирующих нигростриарных нейронов и не связан с превращением леводопы в дофамин. На ранних стадиях БП АДАР сопоставимы по эффективности с леводопой. Кроме того, их раннее назначение приводит к уменьшению риска возникновения моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий. Они эффективно контролируют основные симптомы БП, в том числе и тремор, уменьшают выраженность депрессии и тревоги, которые часто сопутствуют БП.

Период полужизни АДАР последнего поколения в 3–4 раза превышает период полужизни стандартных препаратов леводопы. Это обеспечивает более продолжительную, близкую к физиологическим условиям стимуляцию дофаминергических рецепторов, предупреждает или уменьшает выраженность уже развившихся двигательных флуктуаций и лекарственных дискинезий, связанных с колебанием уровня концентрации леводопы в крови и изменением чувствительности дофаминергических рецепторов.

АДАР не конкурируют с белками пищи при транспорте через желудочно-кишечный тракт и гематоэнцефалический барьер в отличие от препаратов леводопы. Кроме того, у АДАР более длительный период полужизни в плазме, этот класс лекарственных средств обеспечивает более длительную, близкую к физиологическим условиям, избирательную стимуляцию дофаминовых рецепторов. Многие контролируемые проспективные исследования продемонстрировали, что начальная монотерапия агонистами по сравнению с терапией леводопой значительно уменьшает риск и отодвигает сроки появления моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий [1, 2]. При метаболизме АДАР не образуются свободные

Показатели шкал на фоне терапии прамипексолом (Мирапекс ПД 3 мг однократно в сутки) у больной БП

Шкала	Показатели до лечения, баллы	Показатели на фоне терапии, баллы	Улучшение, %
Шкала оценки качества жизни (PDQ-39)	32	20	37,5
Шкала депрессии Гамильтона	11	4	50
Шкала тревоги Тейлора	21	11	48
Питтсбургская шкала качества сна (PSQI)	11	4	64
Шкала сонливости Эпворта (ESS)	4	2	50
Рейтинговая шкала болезни Паркинсона (UPDRS; I, II и III части)	32	16	50

радикалы, которые могут ускорять апоптоз нейронов при БП.

Прямых сравнительных исследований эффективности различных АДАР не проводилось, что затрудняет выявление их специфических свойств. Некоторые данные позволяют предполагать определенные различия их клинического эффекта у больных БП. Например, было выявлено, что прамипексол обладает антидепрессивным и антитреморным эффектами [3, 4].

Прамипексол (Мирапекс ПД) — неэрголиновый АДАР, является синтетическим производным амнобензотиазола. Препарат избирательно воздействует на D2- и D3-рецепторы, лишь незначительно связываясь с недофаминергическими рецепторами. Важно, что прамипексол не взаимодействует с D1-рецепторами, стимуляция которых, согласно экспериментальным данным, приводит к развитию лекарственных дискинезий.

Период полувыведения прамипексола составляет 8–12 ч. Клиническая эффективность прамипексола доказана в большом количестве длительных и коротких рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований при лечении ранних и развернутых стадий БП.

Благодаря селективной стимуляции D3-рецепторов в мезолимбической дофаминергической системе прамипексол положительно влияет на нейропсихологические нарушения и уменьшает степень депрессивного синдрома (связывание с D3-рецепторами обеспечивает антидепрессивный и антиангедонический эффекты).

При БП в 40–90 % случаев (по данным различных авторов) развиваются аффективные нарушения (тревога, депрессия). Основными причинами депрессии при БП являются биохимические нарушения (недостаток синтеза норадреналина и серотонина), а также появление психологической реакции больного на наличие хронического прогрессирующего неизлечимого заболевания и неблагоприятные социально-экономические перспективы. Депрессия при БП ухудшает повседневную активность, качество жизни больных, а также приверженность пациента назначенной терапии. Кроме того, депрессия отягощает течение заболевания и является одним из факторов риска развития в последующем когнитивных нарушений. Таким образом, важно, чтобы назначенная больному терапия АДАР вызвала уменьшение степени выраженности не только двигательных, но и аффективных расстройств.

Международные двойные слепые контролируемые исследования выявили наличие дозозависимого антидепрессивного эффекта прамипексола как при лечении психиатрических больных с депрессией, так и при терапии больных БП с аффективными нарушениями. При этом фармакотерапевтический эффект прамипексола был выше, чем у антидепрессантов флу-

оксетина и сертралина [3]. Кроме того, был выявлен и антиангедонический эффект прамипексола [5].

Прамипексол значительно уменьшает выраженность тремора при БП и позволяет добиться улучшения качества жизни больных с курабельной дрожательной формой заболевания [4]. Тремор встречается у 70–75 % больных БП, при этом он часто имеет постуральный и кинетический компоненты, что в значительной степени ограничивает качество жизни пациентов.

Одним из важных аргументов в пользу целесообразности начала терапии БП с назначения АДАР является их возможный нейропротекторный эффект. Патологические механизмы нейродегенерации реализуются с помощью оксидантного стресса, образования свободных радикалов, развития митохондриальной и протеосомальной дисфункций, а также воспалительных процессов [6]. Многочисленные исследования выявили антиоксидантные свойства АДАР *in vitro* и *in vivo*. Прямое воздействие на митохондриальные мембранные потенциалы и ингибирование апоптоза — еще один механизм нейропротекторного эффекта АДАР. Взаимодействие с пресинаптическими дофаминергическими ауторецепторами приводит к уменьшению кругооборота дофамина; в результате окисления эндогенного дофамина образуются свободные радикалы, таким образом, АДАР предотвращают повреждение нейронов. Более того, агонисты связывают супероксидные и гидроксильные радикалы и противодействуют воздействию различных токсинов [7].

Нейропротекторный эффект прамипексола подтвержден в экспериментальных исследованиях на животных и в культуре дофаминергических нейронов (*in vivo*, *in vitro*). Его связывают с уменьшением синаптического кругооборота дофамина; стимуляцией D1-рецепторов; синтезом белков с антиоксидантными свойствами, а также со стимуляцией аутоτροφической активности нейронов, снижением тонуса расторможенных при БП подкорковых структур (субталамического ядра) и уменьшением выработки глутамата.

Однако к недостаткам короткодействующих АДАР можно отнести колебания концентрации препарата в плазме при трехкратном приеме в течение суток; снижение концентрации лекарственного средства в ночное время, что ухудшает контроль моторных и немоторных ночных симптомов. В клинической практике препараты с длительным периодом полужизни и продолжительными фармакодинамическими свойствами, как правило, требуют меньшей кратности приема в течение суток, что увеличивает комплаентность и комфортность терапии для больных БП.

С 2009 г. в странах Европы и США в клинической практике стал применяться прамипексол с постепенным высвобождением активного вещества, который назначается больным один раз в сутки. К преимуществам прамипексола пролонгированного действия

относятся стабильная концентрация препарата в плазме, 24-часовая продолжительность действия, а также возможность увеличения комплаентности (приверженности больного терапии).

Необходимость увеличения приверженности больных лечению является важной проблемой фармакотерапии БП. Низкая приверженность лечению пациентов с БП связана со многими факторами: сложным режимом приема препаратов; необходимостью комбинации различных лекарственных средств; периодом титрации доз при введении нового противопаркинсонического средства; частым изменением схемы приема препаратов лечащим врачом в зависимости от клинической эффективности терапии и наличия побочных эффектов. Кроме того, аффективные расстройства (тревога, депрессия, апатия) и когнитивные нарушения при БП часто приводят к преждевременному отказу от приема лекарственных средств или изменению схемы терапии самим пациентом. В одном из исследований было установлено: из 39 больных 50 % пропускают прием одной дозы; а 20 % — прием трех и более доз противопаркинсонического препарата в течение одной недели наблюдения [8]. Проведенное исследование в Великобритании и Европе выявило, что пациенты с БП предпочитают однократный прием препарата трехкратному [9].

С 2012 г. прамипексол постепенного высвобождения появился в России под названием Мирапекс® ПД в таблетках с тремя дозировками: 0,375 мг; 1,5 мг; 3 мг.

Таблетки пролонгированного действия следует принимать один раз в день, в одно и то же время дня. Таблетки проглатывают целиком, запивая водой; их нельзя разжевывать, разламывать или измельчать; они могут приниматься независимо от приема пищи. Пациентов, которые уже принимают таблетки Мирапекса, можно перевести на таблетки пролонгированного действия Мирапекс ПД на следующий день в той же дозе.

При начале терапии Мирапексом ПД дозу следует постепенно увеличивать, начиная со стартовой 0,375 мг в день и затем повышая каждые 5–7 дней. Для предотвращения нежелательных побочных эффектов дозу следует подбирать до достижения максимального терапевтического эффекта.

В описании клинического случая больной с ранней стадией БП было отмечено наличие вторичного СБН, основными проявлениями которого являются неприятные ощущения в ногах, заставляющие пациента совершать облегчающие состояние движения нижними конечностями. Эти ощущения возникают

в покое, ухудшаются в ночное время, хотя в тяжелых случаях могут возникать и днем (во время просмотра телевизионных передач, в период полета в самолете и длительного вождения автомобиля). Обычно симптомы выражены в нижних конечностях, но в некоторых случаях вовлекаются руки и туловище.

Дофаминергическая дисфункция в патогенезе СБН играет центральную роль, особенно нисходящие диэнцефально-спинальные дофаминергические проекции, источником которых являются дофаминергические нейроны, расположенные в каудальном отделе таламуса, гипоталамуса и сером веществе среднего мозга вокруг водопровода мозга. Одна из теорий развития СБН предполагает роль нарушений супраспинальных механизмов модуляции боли, вовлекающих базальные ганглии и нисходящие дофаминергические пути. Ключевая роль дисфункции дофаминергической системы в патогенезе СБН подтверждается уменьшением симптомов при назначении дофаминергических средств (агонистов дофаминовых рецепторов и препаратов леводопы). Многие исследователи отмечают роль нарушения метаболизма железа в экстрапирамидной системе при СБН. Железо является кофактором фермента, который участвует в синтезе дофамина; кроме того, железо входит в состав структуры белка дофаминовых рецепторов [10].

Дофаминергические препараты (АДАР, леводопа) наиболее широко изучены при СБН и являются препаратами первого выбора для лечения как первичного, так и вторичного синдромов. Прамипексол уменьшает сенсорные и моторные проявления, степень тяжести СБН, улучшает объективные и субъективные показатели сна [11].

Постепенное высвобождение активного вещества из депо таблетки прамипексола пролонгированного действия обеспечивает более продолжительный период полужизни препарата в плазме и более стабильную концентрацию в течение суток, что обеспечивает реализацию концепции постоянной дофаминергической стимуляции постсинаптических рецепторов для профилактики возникновения и терапии уже развившихся моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий. Кроме того, прамипексол пролонгированного действия, вероятно, обеспечивает лучший контроль ночных моторных и немоторных симптомов, аффективных расстройств и СБН у больных БП. Большим преимуществом прамипексола постепенного высвобождения является однократный прием в течение суток, что значительно увеличивает приверженность лечению больных БП.

ЛИТЕРАТУРА

1. A randomized controlled trial comparing pramipexole with levodopa in early Parkinson's disease: design and methods of the CALM-PD Study. Parkinson Study Group. *Clin Neuropharmacol* 2000;23(1):34–44.
2. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284(15):1931–8.
3. Corrigan M.H., Denahan A.Q., Wright C.E. et al. Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression. *Depress Anxiety* 2000;11(2):58–65.
4. Pogarell O., Gasser T., van Hilten J.J. et al. Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: a randomized, double blind, placebo controlled multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(6):713–20.
5. Lemke M.R., Brecht H.M., Koester J. et al. Anhedonia, depression, and motor functioning in Parkinson's disease during treatment with pramipexole. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005;17(2):214–20.
6. Lev N., Djaldetti R., Melamed E. Initiation of symptomatic therapy in Parkinson's disease: dopamine agonists vs. levodopa. *J Neurol* 2007;254 suppl 5:19–26.
7. Irvani M.M., Haddon C.O., Cooper J.M. et al. Pramipexole protects against MPTP toxicity in non-human primates. *J Neurochem* 2006;96:1315–21.
8. Grosset K.A., Bone I., Grosset D.G. Suboptimal medication adherence in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20(11):1502–7.
9. Grosset D., Antonini A., Caneci M. et al. Adherence to antiparkinson medication in a multicenter European study. *Mov Disord* 2009;24(6):826–32.
10. Earley C.J., Connor J.R., Beard J.L. et al. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology* 2000;54(8):1698–700.
11. Левин О.С. Подходы к диагностике и лечению синдрома беспокойных ног. *Трудный пациент* 2009;4–5(7):4–10.