

Особенности лекарственной терапии начальных проявлений болезни Паркинсона

Р.Р. Богданов

Статья посвящена одной из актуальных проблем неврологии – фармакотерапии болезни Паркинсона на ранних стадиях. Приводятся современные взгляды на стадийность патологического процесса при болезни Паркинсона, констатируется необходимость раннего начала терапии после постановки диагноза, что позволяет рассчитывать на более благоприятный прогноз в отношении выраженности двигательных расстройств, моторных и немоторных флуктуаций и, соответственно, более высокое качество жизни пациентов. Отмечено, что к противопаркинсоническим препаратам первого ряда при лечении начальных проявлений заболевания в настоящее время относят ингибиторы моноаминоксидазы типа В, амантадины и агонисты дофаминовых рецепторов. Отражена суть концепции постоянной дофаминергической стимуляции, приведены примеры пролонгированных форм агонистов дофаминовых рецепторов, подробно разобраны принципы применения и дозирования прамипексолом пролонгированного действия на ранних стадиях болезни Паркинсона.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, нейродегенеративный процесс, начальные проявления, агонисты дофаминовых рецепторов, постоянная дофаминергическая стимуляция, прамипексол пролонгированного действия.

Исследования последних лет существенно расширили представления о болезни Паркинсона (БП), под которой в настоящее время понимается хроническое прогрессирующее заболевание нервной системы, проявляющееся не только основной триадой моторных симптомов в виде гипокинезии, тремора покоя, повышения мышечного тонуса по пластическому типу, но и спектром немоторных расстройств, затрагивающих вегетативную, когнитивную, аффективную и сенсорную сферы [1, 6, 28].

На современном этапе, несмотря на достижения в изучении патогенеза БП, этиология этого заболевания остается неясной. Наибольшей популярностью пользуется теория наследственной предрасположенности, согласно которой наследуются генетические дефекты, приводящие к изменению белковых структур [6, 9, 18, 27, 28]. Однако обнаруженные в настоящее время маркеры имеются лишь у части пациентов с клиническим диагнозом БП. Маркер, который бы присутствовал у всей популяции пациентов с БП, не установлен [6, 9, 18, 23, 27].

Также за счет ряда недавних морфологических исследований были пополнены знания о распространенности нейродегенеративного процесса при БП, который не ограничивается только компактной частью черной субстанции. Эти сведения легли в основу теории стадийности патогенеза этого заболевания, предполагающей постепенное вовлечение структур ствола головного мозга с последующим распространением на вышележащие отделы центральной нервной системы, что дает весь спектр моторных и немоторных симптомов [12, 17, 23, 28].

Ринат Равилевич Богданов – канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского.

Прижизненная оценка структурно-функционального состояния церебральных нейротрансмиттерных систем с помощью методов функциональной нейровизуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография и однофотонная эмиссионная компьютерная томография, показала, что дебют моторных симптомов при БП наблюдается при снижении уровня дофамина в стриатуме на 60–80% [13, 23]. Иными словами, классические моторные проявления БП возникают тогда, когда уже более половины дофаминергических нейронов черной субстанции погибло. Анализ темпов снижения накопления радиофармпрепарата позволил рассчитать примерную продолжительность домоторных проявлений БП, которая составила 6 ± 3 года [6, 13, 23].

Эти представления определили современные направления исследований при БП. С одной стороны, ведется поиск и разработка методик ранней диагностики БП, в частности, пристально изучается диагностический потенциал раннего выявления немоторных проявлений БП, часть из которых наблюдается раньше классических двигательных. К ним относят дисфункции желудочно-кишечного тракта, расстройства обоняния, расстройства сна, аффективные нарушения и ряд других [6, 15, 23]. С другой стороны, активно ведется поиск лекарственных средств, которые бы не только оказывали симптоматический эффект, но и тормозили скорость прогрессирования нейродегенеративного процесса, обладая нейропротективными и (или) нейро-репаративными свойствами [3, 6, 20, 23].

Понимание необходимости постоянного приема пациентом препаратов, оказывающих в первую очередь симптоматическое действие, а также учет патоморфоза расстройства по мере прогрессирования заболевания определяют современную тактику терапии БП.

В настоящее время первоначальная эйфория предпологаемой скорой победы над БП после открытия в 1960-х

годах препаратов леводопы, которые до настоящего времени являются “золотым стандартом” терапии БП, сменилась стремлением отсрочить назначение препаратов этой группы [3, 5, 6, 9, 28]. Как известно, превращение леводопы в дофамин осуществляется дофаминергическими нейронами компактной части черной субстанции, которых становится всё меньше по мере прогрессирования заболевания, что со временем неизбежно приводит к снижению эффективности терапии и сопровождается появлением моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий [3, 6, 9, 21]. Патогенез последних связывают с потерей буферных свойств нейронов и пульсирующей стимуляцией дофаминовых рецепторов вследствие зависимости концентрации дофамина от количества леводопы в кровотоке [3, 5, 21, 25]. В результате эти представления легли в основу так называемой леводопофобии как среди пациентов, так и среди докторов, что также является контрпродуктивным, так как теряется возможность эффективной терапии на ранних и поздних стадиях БП [3, 5].

В настоящее время с открытием препаратов других групп появилась возможность при начальных проявлениях БП сместить препараты леводопы в класс лекарственных средств второго ряда, помня о том, что у каждого пациента с БП их время неизбежно придет по мере прогрессирования заболевания. К препаратам первого ряда сейчас относятся ингибиторы моноаминоксидазы типа В (МАО-В), амантадины, агонисты дофаминовых рецепторов. Для многих из этих препаратов обсуждается возможное нейропротективное действие в отношении БП, что отчасти определяет их приоритетный выбор в начале терапии [3, 5, 6, 29, 30].

В связи с возможным модулирующим эффектом ряда лекарственных средств в отношении темпов прогрессирования БП в настоящее время кардинально пересмотрена концепция, предполагающая назначение лечения только тогда, когда моторные симптомы начнут влиять на качество жизни пациента [3, 5, 6, 9, 16, 28]. Вместе с тем учитывается тот факт, что характерные для БП моторные симптомы развиваются спустя 6–7 лет от “истинного” (премоторного) начала заболевания. За это время гибнет 80–90% nigrostriарных дофаминергических нейронов, а клинически значимое прогрессирование симптомов отмечается уже через год с момента постановки диагноза [14, 17]. Эти соображения легли в основу представления о незамедлительном начале терапии после постановки диагноза БП, которое разделяют большинство авторов. Такая тактика позволяет рассчитывать на благоприятный прогноз в отношении выраженности двигательных расстройств, моторных и немоторных флуктуаций, а значит, и на более высокое качество жизни пациента [3, 5, 6, 16, 28].

В данной ситуации немаловажным является вопрос о выборе конкретного препарата для начала терапии. На выбор влияют выраженность моторных проявлений, возраст пациента, сопутствующие заболевания, трудовой статус, наличие когнитивных, аффективных и психопатологических расстройств [3, 5, 6]. Исходя из этих соображений пре-

параты леводопы могут использоваться в качестве лекарственных средств первого ряда у сравнительно небольшого числа пациентов. Обычно выбор делается в рамках препаратов первого ряда с возможным нейропротективным действием [3, 5, 6].

Амантадины. Препараты этой группы стимулируют выделение дофамина из нейрональных депо и тормозят обратный захват дофамина, оказывая также легкий холинолитический эффект. По механизму действия эти препараты являются антагонистами глутаматных рецепторов, что дает основание предполагать их нейропротективное действие [9].

Ингибиторы МАО-В – группа препаратов, блокирующих фермент МАО-В, разрушающий дофамин, что ведет к увеличению концентрации дофамина в синаптической щели. В эту группу входят два препарата – селегилин и разагилин. Разагилин относится к последнему поколению лекарств этой группы, он оказывает модифицирующее действие на течение заболевания, что является одним из его преимуществ [20].

Агонисты дофаминовых рецепторов. Первоначально препараты этой группы применялись в качестве комбинированной терапии совместно с препаратами леводопы, в дальнейшем было установлено, что они эффективны в качестве монотерапии при начальных проявлениях заболевания [3, 5, 9, 26]. В настоящее время именно агонисты дофаминовых рецепторов наиболее часто назначают при лечении начальных проявлений БП [3, 5, 11, 16]. Механизм их действия заключается в непосредственном воздействии на дофаминовые рецепторы и воспроизведении нейрохимического эффекта дофамина. Это осуществляется в обход погибающих дофаминергических нейронов. К другим преимуществам препаратов этой группы относят больший период полувыведения и отсутствие конкуренции за всасывание с аминокислотами в желудочно-кишечном тракте [3, 5, 11, 16]. Также многими исследователями обсуждается возможный нейропротективный эффект агонистов дофаминовых рецепторов [11, 16, 29, 30]. Все описанные факты позволили применять агонисты дофаминовых рецепторов в качестве препаратов первого ряда при лечении БП. В дальнейших исследованиях было выявлено, что такой подход позволяет длительное время контролировать симптомы заболевания и отсрочить назначение препаратов леводопы, что способствует более позднему развитию моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий [11, 16, 21, 25].

По химическому строению эту группу препаратов принято подразделять на эрголиновые и неэрголиновые агонисты дофаминовых рецепторов. В настоящее время эрголиновые агонисты дофаминовых рецепторов (бромокриптин, перголид, каберголин) практически не применяются из-за риска развития серьезных осложнений в виде фиброза клапанов сердца, легочного и ретроперитонеального фиброза, синдрома Рейно и т.д. [3, 5, 11, 16]. В связи с этим большее распространение получили так называемые неэрголиновые агонисты дофаминовых рецепторов, к ко-

торым, в частности, относят пирибедил, прамипексол, ропинирол и ротиготин [3, 5, 11, 16].

Несмотря на относительную общность основного механизма действия, агонисты дофаминовых рецепторов имеют различия, откладывающие отпечаток на их применение в разных клинических ситуациях.

Пирибедил является агонистом D_2/D_3 -дофаминовых рецепторов, что обуславливает его влияние на основные моторные проявления заболевания. В настоящее время большее значение придают влиянию этого препарата на дофаминергические нейроны мезолимбической и мезокортикальной систем через D_3 -дофаминовые рецепторы, а также блокаде α_2 -адренорецепторов, способствующей усилению норадренергической передачи в лимбической системе и лобной коре, что оказывает положительное действие при когнитивных и аффективных нарушениях [9].

Прамипексол, являясь неэрголиновым производным аминобензотиазола, применяется в клинической практике с 1997 г. и в настоящее время представляет собой наиболее часто назначаемый агонист дофаминовых рецепторов [7, 8]. Прамипексол также является агонистом D_2/D_3 -дофаминовых рецепторов. Влияние на D_2 -рецепторы уменьшает выраженность моторных нарушений при БП, в то время как стимуляция D_3 -рецепторов снижает выраженность аффективных нарушений, прежде всего депрессий [2, 7, 8]. Среди противопаркинсонических препаратов прамипексол оказывает наибольшее воздействие на депрессивные нарушения при БП, что активно используется в клинической практике. Эффективность прамипексола в отношении моторных проявлений при БП была установлена в ряде двойных слепых плацебоконтролируемых исследований [2, 7, 8, 22]. Также показана его эффективность в отношении тремора покоя при БП [2, 7, 8, 19].

В результате изучения моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий сформировалась концепция постоянной дофаминергической стимуляции, суть которой заключается в стабилизации концентрации лекарственного вещества в крови с целью достижения стабильной концентрации дофамина в синаптической щели, тем самым обеспечивается уменьшение выраженности моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий [4]. В итоге были разработаны пролонгированные лекарственные формы леводопы [3, 9, 14, 16]. В настоящее время эти представления стали актуальными и для других лекарственных средств, в частности для агонистов дофаминовых рецепторов. Стабилизация концентрации действующего вещества позволяет пролонгировать клинический эффект без ущерба для эффективности, что особенно актуально в вечернее и ночное время и дает возможность проводить профилактику появления «ночных» симптомов паркинсонизма уже на начальном этапе терапии [2, 7, 8, 24]. Кроме того, постепенное высвобождение действующего вещества улучшает переносимость терапии, снижая концентрацию пика дозы [7, 8]. Еще один аспект – это повышение качества терапии, так как однократный прием пролонгированного препарата в течение

суток способствует снижению риска пропуска очередной дозы лекарственного средства, нередко отмечаемого при многократном приеме, что становится особо актуальным по мере прогрессирования БП с присоединением когнитивных нарушений [2, 5, 7, 8]. В целом разовый прием лекарственного средства улучшает качество жизни пациента.

В настоящее время создано несколько пролонгированных лекарственных форм агонистов дофаминовых рецепторов. Первой на фармацевтическом рынке Российской Федерации появилась пролонгированная форма ропинирола в виде Реквипа Модутаба, в последнее время стала доступна пролонгированная форма прамипексола (Мирапекс ПД), и наконец, планируется введение в клиническую практику трансдермальной формы ротиготина. Последний является неэрголиновым жирорастворимым агонистом D_2 -дофаминовых рецепторов, введенным в силиконовый пластырь, что дает возможность медленного высвобождения препарата с постоянной скоростью в течение суток.

В последние несколько лет, с 2007 г., исследуются возможности применения пролонгированной формы агониста дофаминовых рецепторов прамипексола, с 2009 г. эта лекарственная форма начала применяться в США [7, 8]. Сейчас этот препарат стал доступен и в Российской Федерации. Активное вещество в таблетке пролонгированного действия то же самое, что и у стандартной формы лекарственного средства, отличие заключается в скорости его высвобождения: она значительно снижена благодаря полимерной матрице, которая, попадая в желудок, разбухает, превращаясь в гель. Прамипексол постепенно выделяется из структуры геля в течение 24 ч на протяжении всего кишечника, причем этот процесс независим от желудочной и кишечной секреции, в свою очередь, всасывание прамипексола не зависит от pH среды [2, 7, 8, 10].

Проводились клинические исследования, в которых была продемонстрирована биоэквивалентность обычного прамипексола и пролонгированной формы препарата, что дало основание рекомендовать одномоментный перевод пациента с обычной лекарственной формы, требующей трехкратного приема препарата, на пролонгированную в той же суточной дозе [2, 7, 8, 10, 22, 24]. Если пациент до начала терапии не принимал агонисты дофаминовых рецепторов, дозу прамипексола пролонгированного действия подбирают так же, как и для обычного препарата – путем титрования. Схема титрования дозы прамипексола с медленным высвобождением представлена ниже:

Неделя	Доза, мг/сут
1-я	0,375
2-я	0,75
3-я	1,5
4-я	2,25
5-я	3,0
6-я	3,75
7-я	4,0

В настоящее время пролонгированная форма прамипексола в Российской Федерации представлена в виде

препарата Миралекс ПД фирмы Boehringer Ingelheim GmbH (Германия) в дозировках 0,375; 0,75; 1,5 и 3 мг. Пациентам рекомендуется принимать пролонгированный прамипексол однократно в течение суток, желательнее в одно и то же время, обычно в утренние часы. Таблетки принимают независимо от приема пищи, проглатывая целиком [3, 7, 22, 24]. Пролонгированная форма прамипексола при начальных проявлениях БП имеет следующие области применения [2, 5, 8, 10]:

- как препарат первого ряда при лечении основных проявлений БП, что позволяет отсрочить назначение препаратов леводопы, а следовательно, снизить риск раннего развития моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий;
- лечение аффективных расстройств депрессивного круга и тремора покоя при БП.

Таким образом, современная тактика ведения пациентов с ранними проявлениями БП направлена на раннее выявление симптомов заболевания, в том числе с учетом немоторных проявлений, раннюю коррекцию дофаминергического дефицита с помощью препаратов первого ряда, обладающих возможным модулирующим действием в отношении прогрессирования заболевания. При этом всё в большей степени отдается предпочтение лекарственным формам с медленным высвобождением, что в первую очередь увеличивает приверженность пациентов к лечению путем снижения кратности приема препарата и улучшения переносимости вследствие снижения пиковой концентрации. В заключение нельзя не отметить, что увеличение спектра лекарственных средств и их форм расширяет терапевтические подходы в лечении БП, что в целом благоприятно сказывается на качестве жизни пациентов с этой тяжелой нейродегенеративной патологией.

Список литературы

1. Богданов Р.Р. и др. // Доктор.Ру. 2012. № 5(73). С. 15.
2. Иллариошкин С.Н. // Неврол., нейропсихиатр., психосомат. 2012. № 2. С. 78.
3. Иллариошкин С.Н. // Consilium Medicum. Прилож. "Неврология". 2009. № 1. С. 35.
4. Иллариошкин С.Н., Федорова Н.В. // Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Рук. для врачей / Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. М., 2008. С. 154–159.
5. Левин О.С., Датиева В.К. // Фарматека. Спец. вып. "Психиатрия/Неврология". 2012. С. 23.
6. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М., 2012.
7. Обухова А.В., Артемьев Д.В. // Эффективн. фармакотер. 2012. № 4. С. 2.
8. Федорова Н.В. // Consilium Medicum. 2011. № 9. С. 15.
9. Шток В.Н. и др. Экстрапирамидные расстройства. М., 2002.
10. Antonini A., Calandrella D. // Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2011. V. 7. P. 297.
11. Bonuccelli U. et al. // Parkinsonism Relat. Disord. 2009. V. 15. Suppl. 4. P. 44.
12. Braak H. et al. // Neurobiol. Aging. 2003. V. 24. P. 197.
13. Brooks D.J. // J. Neurol. 2000. V. 247. Suppl. 2. P. II/11.
14. Fahn S. et al. // N. Engl. J. Med. 2004. V. 351. P. 2498.
15. Gaenslen A., Berg D. // Int. Rev. Neurobiol. 2010. V. 90. P. 81.
16. Hauser R.A. // Am. J. Manag. Care. 2010. V. 16. Suppl. P. S100.
17. Hawkes C.H. et al. // Parkinsonism Relat. Disord. 2010. V. 16. P. 79.
18. Marder K.S. et al. // Arch. Neurol. 2010. V. 67. № 6. P. 731.
19. Navan P. et al. // Eur. J. Neurol. 2005. V. 12. № 1. P. 1.
20. Parkinson Study Group // Arch. Neurol. 2005. V. 62. P. 241.
21. Parkinson Study Group // JAMA. 2000. V. 284. P. 1931.
22. Poewe W. et al. // Neurology. 2011. V. 77. № 8. P. 759.
23. Rachakonda V. et al. // Cell Res. 2004. V. 14. № 5. P. 347.
24. Rascol O. et al. // Mov. Disord. 2010. V. 25. № 14. P. 2326.
25. Rascol O. et al. // N. Engl. J. Med. 2000. V. 342. P. 1484.
26. Rascol O. et al. // Handbook of Clinical Neurology. V. 84 / Ed. by W.C. Koller, E. Melamed. Parkinson's Disease and Related Disorders. Pt. II. Edinburgh, 2007. P. 73–92.
27. Robinson P.A. // Expert Rev. Proteomics. 2010. V. 7. № 4. P. 565.
28. Schapira A.H.V. // Eur. J. Neurol. 2011. V. 18. Suppl. 1. P. 1.
29. Schapira A.H.V., Olanow C.W. // JAMA. 2003. V. 291. P. 358.
30. Suchowersky O. et al. // Neurology. 2006. V. 66. P. 976. ●



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Нервные болезни”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 380 руб., на один номер – 190 руб.

Подписной индекс 81610



Читайте “Нервы” – приложение к журналу “Нервные болезни”

Выпускается издательством “Атмосфера” при научной поддержке
НЦ неврологии РАМН и 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова
(гл. ред. — проф. С.Н. Иллариошкин, зам. гл. ред. — проф. В.А. Парфенов).

Издание предназначено для врачей, проводящих занятия в школах для пациентов с неврологическими и кардионеврологическими расстройствами, среднего медицинского персонала, неврологов, кардионеврологов, кардиологов, терапевтов.