



Сравнительная эффективность неэрголиновых агонистов дофаминовых рецепторов при болезни Паркинсона

Н.В. Федорова, С.М. Омарова

Адрес для переписки: Наталия Владимировна Федорова, natalia.fedorova@list.ru

Агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) восполняют дофаминергический дефицит при болезни Паркинсона, обеспечивая стимуляцию дофаминовых рецепторов в головном мозге. Препараты данной группы имеют преимущества по сравнению с препаратами леводопы, но могут служить причиной возникновения некоторых нежелательных явлений. В статье представлен обзор фармакологических свойств основных неэрголиновых АДР, рассмотрены преимущества и особенности применения лекарственных форм длительного высвобождения, побочные эффекты фармакотерапии АДР. Приведены результаты собственного исследования, в котором сопоставляется частота побочных эффектов прамипексола немедленного и длительного высвобождения.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, агонисты дофаминовых рецепторов, препараты немедленного и длительного высвобождения

Введение

Неэрголиновые агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) широко используются при лечении болезни Паркинсона (БП). Благодаря химическим свойствам они напрямую стимулируют дофаминовые рецепторы, воспроизводя эффект дофамина. АДР позволяют отсрочить начало приема препаратов леводопы, а также уменьшить выражен-

ность моторных флуктуаций. Тем не менее применение этой группы препаратов связано со специфическими побочными эффектами, которые могут значительно влиять на качество жизни пациентов с БП. Некоторые из АДР несут значительные риски для пожилых лиц, имеющих в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания, когнитивные расстройства, психотические нарушения. При

назначении АДР необходимо учитывать фармакокинетические и фармакодинамические аспекты терапии.

Для повышения сниженной дофаминергической активности при БП АДР применяются с 1971 г. Сначала они использовались в качестве дополнения к леводопе, однако позже было установлено, что на ранних стадиях БП АДР обладают сопоставимым по эффективности с леводопой эффектом [1–4]. Кроме того, их раннее назначение снижает риск возникновения моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий. На развернутых стадиях БП АДР уменьшают моторные флуктуации и позволяют сократить суточную дозу леводопы [5, 6]. Некоторые АДР не только эффективно контролируют основные симптомы БП, в том числе тремор, но и уменьшают выраженность депрессии и тревоги, которые часто сопутствуют БП. Дофаминовые рецепторы представлены во многих тканях организма, преимущественно в головном мозге. Были выделены две группы дофаминовых



рецепторов, которые принадлежат группе белковых рецепторов G. К D₁-подобным рецепторам относятся рецепторы D₁ и D₅, D₂-подобные рецепторы включают D₂-, D₃- и D₄-рецепторы. Дофаминергические связи задействованы в большом количестве физиологических функций, включая когнитивные функции, продуцирование чувств удовольствия, ощущения награды, формирование зависимости, осуществление мелкой моторики, модуляцию нейроэндокринных путей и обучение. Двигательная активность преимущественно контролируется D₁-, D₂- и D₃-рецепторами. D₁- и D₂-рецепторы имеют решающее значение для процессов обучения и механизмов памяти, которые опосредуются префронтальной корой, а также доминируют в системе вознаграждения и подкрепляющих путей (в меньшей степени в этом процессе задействованы D₃-рецепторы). D₂-рецепторы задействованы в регуляции психической деятельности и поведения. D₃-рецепторы, расположенные в лимбической части головного мозга, принимают участие в процессах формирования зависимости. Стимуляция D₄-рецепторов играет роль в развитии склонности к употреблению стимуляторов. Противопаркинсонический эффект связан со стимуляцией D₂-рецепторов. Дофаминергические нейроны имеют пресинаптические ауторецепторы, влияющие на активность нейрона, синтез и вы-

свобождение дофамина. Их роль выполняют D₂- и D₃-рецепторы. Предполагается, что с активацией именно этих рецепторов связан нейропротективный эффект АДР. Функция D₄- и D₅-рецепторов остается неизвестной. Некоторые из АДР повышают умственную работоспособность, память, внимание за счет избирательного взаимодействия с D₂- и D₃-рецепторами мезолимбической системы и уменьшения разрушения дофамина в лобной коре [7].

Дофаминергические связи играют важную роль во взаимодействии вне центральной системы. D₂-рецепторы в гипофизе регулируют секрецию пролактина. Они также представлены в клубочках, клубочковой зоне коры надпочечников, почечных канальцах и постганглионарных симпатических нервных окончаниях. D₁-подобные рецепторы содержатся в юкстагломерулярном аппарате и почечных канальцах. Таким образом, дофамин участвует в почечных и сердечно-сосудистых процессах, таких как увеличение сократимости миокарда и сердечного выброса [8].

Неэрголиновые АДР

Основные характеристики неэрголиновых АДР представлены в табл. 1. Неэрголиновые АДР могут назначаться перорально (прамипексол, пирибедил, ропинирол), трансдермально (ротиготин) или подкожно (апоморфин). Не так давно были разработаны пероральные АДР длительного

действия, благодаря чему стал возможным прием один раз в сутки. Эти препараты поддерживают более стабильную концентрацию лекарственного средства в плазме, тем самым сводя к минимуму моторные флуктуации.

Пирибедил

Стимулирует D₃-подтип D₂-рецепторов, блокирует пресинаптические альфа-2-адренорецепторы, способствуя усилению норадренергической передачи [9]. Стимуляция D₃-подтипа D₂-рецепторов в лимбической системе сопряжена с антидепрессивным эффектом АДР. Пирибедил, будучи антагонистом альфа-2-адренорецепторов, улучшает норадренергическую передачу в коре, лимбической системе и голубом пятне. Кроме того, посредством повышения активности норадренергической системы пирибедил стимулирует холинергическую передачу в коре головного мозга, что может положительно влиять на позу и походку, а также на когнитивные функции у больных БП.

Ропинирол

Связывается с периферическими и центральными рецепторами, имеет максимальное сродство к D₃-подтипу рецепторов. Препарат немедленного высвобождения быстро всасывается и достигает максимальной концентрации в плазме через один-два часа. Биодоступность составляет 50%. Метаболизируется в печени цитохромом P450.

психиатрия

Таблица 1. Основные характеристики неэрголиновых АДР [9]

Препарат	Взаимодействие с дофаминовыми рецепторами	Период полужизни, ч	Суточная доза, мг	Путь выведения
Прамипексол	D ₃ > D ₂ , D ₄	12	1,5–4	90% – почки
Пирибедил	D ₂ , D ₃	1,7–6,9	150–250	68% – почки 25% – желчь
Ропинирол	D ₂ > D ₃ , D ₄	6	8–24	88% – почки
Ротиготин (трансдермальная система)	D ₁ , D ₂ , D ₃ > D ₄ , D ₅	3–6	8–16	71% – почки 23% – кишечник
Апоморфин (подкожное введение)	D ₂ , D ₃ , D ₄ > D ₁	0,5–1	2–6 однократно для эпизодов выключения	



Ципрофлоксацин, флувоксамин и высокие дозы эстрогенов повышают концентрацию ропинирола в плазме, в то время как употребление табака, напротив, ее уменьшает [10]. Препарат в форме замедленного высвобождения под воздействием кишечных ферментов становится желатинообразным, что делает возможным медленное равномерное высвобождение и поглощение лекарственного средства в течение 24 часов, независимо от приема пищи. Биодоступность препарата с длительным высвобождением составляет около 50%. Фармакокинетика линейна. Период достижения максимальной концентрации – от шести до десяти часов. Сравнительные исследования показали, что более стабильная концентрация лекарственного средства в плазме крови достигается на фоне приема препарата в форме длительного действия по сравнению с аналогичной дозой препарата в форме немедленного высвобождения, который принимается три раза в день [10].

Ротиготин

Имеет низкую молекулярную массу и является высоко жирорастворимым, что позволяет ему проникать через роговой слой кожи. Препарат представляет собой силиконовую клейкую форму с алюминизированным полиэфирным пленочным покрытием. Лекарственное средство высвобождается постоянно и пропорционально площади поверхности пластыря. Ротиготин имеет высокое сродство к D₃-рецепторам, стимулирует 5HT_{1A}-серотониновые и адренергические рецепторы [11]. Трансдермальная абсорбция составляет в среднем 46,1 ± 10,6% от общего содержания пластыря. При условии, что пластырь меняется ежедневно, концентрация в плазме остается стабильной. Ротиготин метаболизируется в печени цитохромом P450, его метаболиты выводятся с мочой [11].

Апоморфин

Неэрголоиновый агонист, взаимодействующий с D₂- и D₃-рецепторами, в основном применяется в виде подкожных инъекций или подкожных инфузий для купирования эпизодов выключения.

Прамипексол

Прамипексол (Мирапекс) является мощным агонистом D₂-рецепторов с максимальным сродством к подтипу D₃-рецепторов. Прамипексол немедленного высвобождения быстро всасывается и достигает максимальной концентрации через один-два часа после введения или позже, если принят вместе с пищей. Биодоступность составляет около 90%. Прамипексол характеризуется линейной фармакокинетикой, низкой связывающей способностью с белками плазмы (< 20%) и большим объемом распределения. Большая часть дозы (80%) выводится в неизменном виде посредством канальцевой секреции мочи. Не было описано значимых лекарственных взаимодействий, за исключением возможного снижения экскреции прамипексола у пациентов, получавших его одновременно с циметидином и амантадином [12].

При прямом сравнении эффективности прамипексола и леводопы в качестве начальной терапии больных на ранних стадиях БП в течение четырех лет прамипексол значительно уменьшал частоту развития двигательных флуктуаций (на 30%) и лекарственных дискинезий (на 50%) (исследование CALM-PD) [13]. Продолжительные открытые исследования показали, что многие больные БП могут оставаться только на монотерапии прамипексолом в течение достаточно длительного срока (более трех лет), поскольку его эффективность на ранних стадиях почти сопоставима с препаратами леводопы. Исследование, посвященное изучению эффективности прамипексола на развернутых стадиях БП, показало, что добавление прами-

пексола к леводопе уменьшает выраженность моторных флуктуаций [14].

Благодаря селективной стимуляции D₃-рецепторов в мезолимбической дофаминергической системе прамипексол оказывает воздействие на нейropsychологические нарушения и уменьшает степень депрессивного синдрома (связывание с D₃-рецепторами обеспечивает антидепрессивный и антиангедонический эффект). Международные двойные слепые контролируемые исследования выявили наличие дозозависимого антидепрессивного эффекта прамипексола при лечении как психиатрических больных с депрессией, так и больных БП с аффективными нарушениями. При этом фармакотерапевтический эффект прамипексола был выше, чем у антидепрессантов флуоксетина и сертралина [15].

Прамипексол значительно уменьшает выраженность тремора при БП и позволяет добиться улучшения качества жизни больных с трудно курабельной дрожательной формой заболевания.

С 2009 г. в клинической практике стал применяться прамипексол с постепенным высвобождением активного вещества (пролонгированный), который принимается один раз в сутки. Фармакокинетический профиль прамипексола с постепенным высвобождением характеризуется высокой биодоступностью – более 90%. Время достижения максимальной концентрации в плазме составляет шесть часов, связывание с белками плазмы – менее 20%, период полужизни в плазме – 8–12 часов.

К преимуществам прамипексола постепенного высвобождения относятся стабильная концентрация препарата в плазме, 24-часовая продолжительность действия, а также возможность повышения приверженности больного терапии. Известно, что низкая комплаентность пациентов с БП связана со многими факторами:

- сложным режимом приема препаратов;



- необходимостью комбинации различных лекарственных препаратов;
- 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 пациентами самостоятельно. Получены данные, что 50% больных пропускают прием одной дозы, а 20% – прием трех и более доз противопаркинсонического препарата в течение одной недели наблюдения [16]. Проведенное в Европе исследование выявило, что пациенты с БП предпочитают однократный прием трехкратному приему препарата [17].

Таблетки пролонгированного действия принимают один раз в день, приблизительно в одно и то же время дня, независимо от приема пищи. Таблетки проглатывают целиком, запивая водой, их нельзя разжевывать, разламывать или измельчать. Если пропущен прием препарата и с момента обычного времени приема прошло не более 12 часов, дозу следует принять. Если прошло более 12 часов, то пропущенную дозу принимать не следует, очередная

доза должна приниматься на следующий день в обычное время. Пациентов, которые уже принимают таблетки быстрого высвобождения, можно перевести на таблетки пролонгированного действия в течение одних суток, в той же дозе.

Начиная со стартовой дозы 0,375 мг/сут, дозу прамипексола пролонгированного действия следует постепенно увеличивать каждые пять – семь дней. Для предотвращения нежелательных побочных эффектов доза подбирается до достижения максимального терапевтического эффекта (табл. 2). Если необходимо дальнейшее наращивание дозы, дневную дозу повышают на 0,75 мг через недельные интервалы до максимальных 4,5 мг в день.

Фармакотерапевтическая эффективность прамипексола постепенного высвобождения была изучена в многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях с участием большого количества пациентов на ранних и поздних стадиях БП [14].

Две формы прамипексола – постепенного и немедленного высвобождения – отличаются только скоростью реализации активно-

го вещества. Они содержат ту же активную субстанцию, характеризуются одинаковым профилем взаимодействия с дофаминовыми рецепторами, сходной фармакотерапевтической эффективностью. Постепенное высвобождение активного вещества из депо-таблетки обеспечивает более продолжительный период полужизни препарата в плазме и более стабильную концентрацию в течение суток, что позволяет реализовать концепцию постоянной дофаминергической стимуляции постсинаптических рецепторов для профилактики возникновения и терапии уже развившихся моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий. Кроме того, пролонгированная форма препарата, вероятно, дает возможность лучше контролировать ночные моторные и немоторные симптомы у больных БП.

Прамипексол постепенного высвобождения показан на ранних и развернутых стадиях БП. На ранних стадиях заболевания он может назначаться однократно в сутки в виде монотерапии или в комбинации с амантадинами и ингибиторами моноаминоксидазы типа В, на развернутых ста-

Таблица 2. Схема титрования дозы пролонгированного прамипексола в начале терапии

Неделя	Доза, мг	Полная суточная доза, мг
Первая	0,375	0,375
Вторая	0,75	0,75
Третья	1,50	1,50
Четвертая	3	3

Таблица 3. Характеристика больных, получающих комбинированную терапию (препарат леводопы и прамипексол немедленного или постепенного высвобождения)

Параметр	Первая группа (прамипексол немедленного высвобождения)	Вторая группа (прамипексол длительного высвобождения)
Количество пациентов	15	15
Возраст пациентов, лет*	56,2 ± 6,2	58,4 ± 4,4
Продолжительность БП, лет*	8,2 ± 2,4	9,4 ± 3,2
Стадия (по Хену – Яру)*	3,4 ± 0,6	3,6 ± 0,4
Суточная доза прамипексола, мг/сут	1 мг три раза в день	3 мг один раз в день
Длительность приема прамипексола, мес.	3	3
Суточная доза леводопы, мг/сут*	824,2 ± 164,6	798,7 ± 121,1

* М ± δ – среднее значение ± стандартное отклонение.

психиатрия



дях – в комбинации с препаратами леводопы.

Перевод больных с прамипексола немедленного высвобождения на прамипексол постепенного высвобождения осуществляется на следующий день после ночного перерыва в эквивалентной суточной дозе. Если эффект фармакотерапии несколько снижается после перевода на пролонгированную форму, возможна коррекция суточной дозы на последующих этапах лечения.

Большим преимуществом прамипексола постепенного высвобождения является однократный прием в течение суток, что значительно увеличивает комплаентность больных БП.

Целью собственного исследования, проведенного на кафедре неврологии РМАПО, являлось сравнительное изучение частоты побочных эффектов, возникающих у больных БП на фоне приема двух лекарственных форм прамипексола: немедленного и замедленного высвобождения.

Под наблюдением находились две группы больных на развернутых стадиях БП, получавших комбинированную терапию препаратами леводопы и пра-

мипексолом. Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, а также продолжительности и степени тяжести заболевания (основные характеристики представлены в табл. 3). Первую группу составили 15 пациентов, они получали наряду с леводопой прамипексол немедленного высвобождения в дозе 3 мг/сут (1 мг три раза в день). Вторую группу – 15 больных, которые принимали прамипексол длительного высвобождения в дозе 3 мг один раз в день перед сном в комбинации с леводопой. Продолжительность наблюдения составила три месяца.

Частота основных побочных эффектов при терапии разными формами прамипексола в комбинации с препаратами леводопы представлена в табл. 4. Следует отметить, что на фоне приема пролонгированного прамипексола однократно на ночь у больных на развернутых стадиях БП отмечалась меньшая частота возникновения ортостатической гипотензии и дневной сонливости.

Конечно, проведенное исследование имеет определенные недостатки (короткий период наблюдения (три месяца) и не-

большая выборка пациентов). Однако у всех больных БП на развернутых стадиях заболевания с ночной акинезией и симптомами гиперактивного мочевого пузыря (ноктурией), получавших пролонгированную форму прамипексола на ночь, отмечалась тенденция к уменьшению этих симптомов. Необходимо провести более длительное наблюдение, включающее большее количество пациентов.

Преимущества и недостатки АДР

Преимущества и недостатки применения АДР указаны в табл. 5 [18].

Преимущества

Одним из важных аргументов в пользу целесообразности начала терапии БП с назначения АДР является их возможный нейропротективный эффект. В эксперименте на животных и в культуре нейронов было показано, что АДР защищают дофаминергические и недофаминергические нейроны от различных токсинов [19, 20]. Они могут замедлять прогрессирование БП за счет снижения оборота дофамина, образования и высвобождения свободных ра-

Таблица 4. Частота побочных эффектов применения прамипексола немедленного и постепенного высвобождения у больных БП

Побочный эффект	Первая группа (прамипексол немедленного высвобождения), n (%)	Вторая группа (прамипексол длительного высвобождения), n (%)
Ортостатическая гипотензия	1 (6,7)	0 (0,0)
Головокружение	2 (13,3)	1 (6,7)
Тошнота	2 (13,3)	2 (13,3)
Галлюцинации	1 (6,7)	1 (6,7)
Дневная сонливость	2 (13,3)	1 (6,7)
Головная боль	1 (6,7)	1 (6,7)

Таблица 5. Преимущества и недостатки АДР

Преимущество	Недостаток
Сопоставимая с леводопой эффективность на ранних стадиях при монотерапии. Влияние на тремор. Снижение риска развития моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий. Возможность снижения дозы леводопы за счет аддитивного дофаминергического эффекта. Коррекция уже развившихся моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий. Антидепрессивный эффект у ряда АДР. Улучшение когнитивных функций. Возможный нейропротективный эффект	Относительно высокая частота побочных эффектов (нейропсихические расстройства, сонливость, артериальная гипотензия)



дикалов, уменьшения эксайтотоксичности, повышения регуляции нейротрофических факторов, нормализации биоэнергетических нарушений, ингибирования апоптоза и реверсирования патологии убиквитин-зависимой протеасомной системы [19].

В нескольких исследованиях изучалась скорость уменьшения числа дофаминовых рецепторов у группы пациентов с БП, получающих только АДР, и группы больных, получающих только леводопу, с применением позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -3,4-дигидроксифенилаланином (^{18}F -dopa9) или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с 2-бета-карбометокси-3-бета-(4-йодофенил)тропаном (бета-CIT) [21]. Позитронно-эмиссионная томография с использованием ^{18}F -dopa обеспечивает оценку способности сохранившихся нигростриарных нейронов захватывать ДОФА-декарбоксилазу и сохранять производные дофамина в нервных окончаниях. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с использованием бета-CIT оценивает количество транспортеров дофамина в оставшихся окончаниях дофаминовых ней-

ронов. Длительное исследование продемонстрировало корреляцию между степенью снижения маркеров и тяжестью двигательных расстройств при БП [22]. В исследовании CALM-PD-CIT оценивалось уменьшение транспортера дофамина у больных БП, первоначально получавших монотерапию прамипексом или леводопой. Было показано, что скорость уменьшения поглощения бета-CIT в полосатом теле была значительно меньше у тех пациентов, которые принимали прамипексол, по сравнению с группой больных, получавших леводопу [21].

Побочные эффекты

Наиболее характерными побочными эффектами всех АДР являются тошнота, рвота, диспепсия, постуральная гипотензия, сердечные аритмии, а также центральные побочные эффекты в виде галлюцинаций и психозов, нарушений сна и приступов дневной сонливости (табл. 6). Психотические расстройства наблюдаются чаще в пожилом и старческом возрасте при наличии выраженных когнитивных нарушений, поэтому таким больным АДР следует назначать с осторожностью,

в меньших терапевтических дозах и с более длительным периодом титрования суточной дозировки. В последние годы обсуждаются возможные побочные эффекты агонистов в виде развития патологических влечений (игромании, шопингомании, гиперсексуальности).

Выраженность побочных эффектов АДР зависит от режима лечения, типа используемых лекарственных препаратов (или их комбинации) и индивидуальной психофизиологической и генетической конституции [18].

Переход с одного АДР на другой

Несмотря на то что, по данным контролируемых клинических испытаний, фармакотерапевтическая эффективность и профиль побочных эффектов разных АДР приблизительно одинаковы, некоторые исследования показали, что эффективность агонистов может отличаться. В этой связи иногда возникает необходимость перевода больного с одного агониста на другой.

Замена АДР проводится при развитии нежелательных явлений, снижении эффекта терапии, а также в случае необходимости коррекции специфических немо-

Таблица 6. Побочные эффекты неэрготиновых АДР [9]

Препарат	Частый побочный эффект	Серьезный побочный эффект
Прамипексол	Ортостатическая гипотензия, запоры, тошнота, астения, головокружение, головная боль, дезориентация, нарушения сна, отеки	Сердечная недостаточность, меланома, сонливость, психоз, злокачественный нейролептический синдром, импульсивно-компульсивные расстройства, галлюцинации
Пирибедил	Тошнота, рвота, возбуждение, дезориентация, головокружение, ортостатическая гипотензия	Импульсивно-компульсивные расстройства, сонливость, синкопальные состояния
Ропинирол	Ортостатическая гипотензия, тошнота, рвота, запоры, отеки, головокружение, дискинезия, сонливость, усталость	Атриовентрикулярная блокада, синкопальные состояния, внезапные приступы засыпания, импульсивно-компульсивные нарушения, галлюцинации
Ротиготин	Ортостатическая гипотензия, местная реакция кожи в месте аппликации, гипергидроз, тошнота, рвота, головокружение, дискинезия, головная боль, нарушение сна, сонливость, усталость, отечность	Атриовентрикулярная блокада, синкопальные состояния, внезапные приступы засыпания, импульсивно-компульсивные нарушения
Апоморфин	Периферические отеки, дезориентация, кожные реакции в месте инъекции, тошнота, рвота, головокружение, дискинезия, сонливость, галлюцинации, ринорея, зевота	Стенокардия, остановка сердца, артериальная гипотензия, синкопальные состояния, удлинение QT-интервала

психиатрия



торных симптомов (депрессии, ортостатической гипотензии, нарушений сна, синдрома беспокойных ног и др.).

Переход может происходить постепенно, в течение одной – двух недель методом снижения дозы одного препарата вплоть до полной его отмены с последующим введением нового агониста и наращиванием его дозы. Именно этот способ ретитрации распространен в повседневной практике. Однако при его применении неизбежно некоторое ухудшение симптомов паркинсонизма.

Второй способ – перевод больного с одного на другой агонист сразу (на следующий день) в эквивалентной дозе без периода ретитрации. По результатам некоторых немногочисленных исследований, этот способ перевода также безопасен [23]. К тому же он не сопровождается временным нарастанием двигательных симптомов. В одном открытом клиническом исследовании изучалась безопасность быстрого способа перевода (на следующий день) на прамипексол 227 пациентов с БП, получавших или бромкриптин, или перголид, или ропинирол в комбинации с леводопой [24]. После перевода у всех пациентов с БП отмечалось улучшение показателей унифицированной шкалы оценки проявлений болезни Паркинсона (United Parkinson's Disease Rating Scale) на 26–30%, причем удалось незначительно уменьшить суточную дозу леводопы.

Наконец, третий способ – снижение дозы текущего АДР с постепенным введением и повышением дозы нового агониста. При этом способе два агониста принимаются вместе в течение двух недель, и далее первый агонист вытесняется вторым. В крупном исследовании (n = 1202) Н. Reichmann

и соавт. установили, что независимо от способов перевода больных БП с других агонистов на прамипексол во всех случаях отмечалось улучшение состояния больных [25].

Заключение

К преимуществам АДР нового поколения по сравнению с препаратами леводопы можно отнести следующие свойства:

- непосредственное стимулирование дофаминовых рецепторов;
- отсутствие конкуренции с аминокислотами пищи за всасывание в кишечнике и проникновение через гематоэнцефалический барьер;
- длительный период полувыведения, обеспечивающий стабильную и близкую к физиологической стимуляцию дофаминовых рецепторов, что снижает риск развития моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий;
- отсутствие окислительного метаболизма АДР, что в свою очередь не приводит к образованию свободных гидроксильных радикалов, которые могут ускорять апоптоз нейронов;
- возможный нейропротективный эффект;
- наличие форм с немедленным и постепенным высвобождением.

Существуют значительные различия между АДР в продолжительности периода полувыведения в плазме крови, их связывания с норадренергическими и серотонинергическими рецепторами. Проводилось только одно прямое сравнительное исследование эффективности АДР, где сопоставлялось влияние прамипексола и ропинирола на нейропсихологический профиль пациентов с БП. В этом исследовании прамипексол приводил к значитель-

ному регрессу показателей шкалы апатии [26].

Хотя применение нескольких АДР одновременно не рассматривается в литературе, иногда могут быть полезными некоторые комбинации, такие как вводящийся подкожно апоморфин, трансдермальный пластырь рогитотин и один из пероральных АДР [27]. Замена одного АДР на другой возможна и безопасна, хотя в первые дни могут возникать побочные эффекты. Следствием резкого прекращения приема АДР может стать синдром отмены. Временное прекращение приема любого АДР, особенно прамипексола, может приводить к возникновению апатии.

Перспективным представляется прямое сравнительное исследование эффективности различных АДР, а также дальнейшее изучение нейропротективных свойств АДР в клинической практике, их влияния на аффективные и когнитивные нарушения при БП. Кроме того, интерес представляет изучение динамики лекарственных дискинезий различного типа на фоне приема прамипексола постепенного высвобождения.

Отсутствие двойных слепых контролируемых сравнительных исследований АДР затрудняет выявление специфических свойств этого класса препаратов. Некоторые данные позволяют предполагать определенные различия клинического эффекта АДР у больных БП.

Для сравнительной оценки фармакотерапевтической эффективности различных АДР, частоты побочных эффектов терапии, а также выявления возможных преимуществ пролонгированных форм АДР необходимо провести контролируемые сравнительные исследования с участием большого количества пациентов с БП. *

Литература

1. Kieburtz K. Twice-daily, low-dose pramipexole in early Parkinson's disease: a randomized, placebo-controlled trial // *Mov. Disord.* 2011. Vol. 26. № 1. P. 37–44.
2. Adler C.H., Sethi K.D., Hauser R.A. et al. Ropinirole for the treatment of early Parkinson's disease // *Neurology.* 1997. Vol. 49. № 2. P. 393–399.
3. Rascol O., Dubois B., Caldas A.C. et al. Early piribedil monotherapy of Parkinson's disease: a planned seven-month report of the REGAIN study // *Mov. Disord.* 2006. Vol. 21. № 12. P. 2110–2115.

Теперь 1 раз в день!



24-часовой контроль
над моторными и немоторными
проявлениями болезни Паркинсона¹

Реклама

Новый Мирапекс® ПД сочетает в себе доказанные клинические преимущества обычного Мирапекса® с удобством одноразового приема²

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мирапекс® ПД
Регистрационный номер: ЛП-000710. МНН: прамипексол. Состав: 1 таблетка пролонгированного действия содержит: активное вещество: прамипексола дигидрохлорида моногидрат 0,375 мг, 0,75 мг, 1,5 мг, 3,0 мг или 4,5 мг (эквивалент 0,26, 0,52, 1,05, 2,1 или 3,15 мг прамипексола основания). **Фармакотерапевтическая группа:** дофаминовых рецепторов агонист. **Код АТХ:** N04BC05. Показания: симптоматическое лечение идиопатической болезни Паркинсона. Препарат может использоваться для монотерапии или в комбинации с леводопой. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к прамипексолу или к любому компоненту препарата, дети до 18 лет. **С осторожностью:** почечная недостаточность, снижение артериального давления. **Способ применения и дозы:** таблетки пролонгированного действия следует принимать один раз в день, приблизительно в одно и то же время дня независимо от приема пищи. Таблетки проглатывают целиком, заливая водой, таблетки нельзя разжевывать, разламывать или измельчать. Если пропущена доза препарата, то ее следует принять, если с момента обычного времени приема не прошло более 12 часов. Если прошло более 12 часов, то пропущенную дозу принимать не следует, очередная доза должна приниматься на следующий день в обычное время. Пациентов, которые уже принимают таблетки Мирапекс, можно перевести на таблетки пролонгированного действия Мирапекс ПД в течение суток в той же дозе. **Начальная терапия:** дозу следует постепенно увеличивать, начиная со стартовой дозы 0,375 мг в день и затем повышать каждые 5-7 дней до 1,5 мг в день на третьей неделе лечения. Для предотвращения нежелательных побочных эффектов дозу следует подбирать до достижения максимального терапевтического эффекта. Если необходимо дальнейшее увеличение дозы, дневную дозу повышают на 0,75 мг через недельные интервалы до максимальной дозы 4,5 мг в день. **Поддерживающее лечение:** индивидуальные дозы должны находиться в интервале от 0,375 мг до максимальной дозы 4,5 мг в день. **Прекращение лечения:** доза препарата должна снижаться на 0,75 мг в сутки до тех пор, пока суточная доза не достигнет 0,75 мг. После этого дозу следует снижать на 0,375 мг в сутки. **Доза для пациентов, получающих сочетанное лечение леводопой:** при одновременной терапии с леводопой рекомендуется по мере увеличения дозы, а также во время поддерживающей терапии прамипексолом снижать дозу леводопы. Это необходимо для предотвращения чрезмерной дофаминергической стимуляции. **Доза для пациентов с почечной недостаточностью:** выведение прамипексола из организма зависит от функции почек. Для начальной терапии: у пациентов с клиренсом креатинина выше 50 мл/мин снижение суточной дозы или частоты приема не требуется. У пациентов с клиренсом креатинина от 30 до 50 мл/мин лечение следует начинать с дозы 0,375 мг препарата через день. Через одну неделю терапии перед увеличением суточной дозы следует принять меры предосторожности и тщательно оценить терапевтический ответ и толерантность. Если необходимо дальнейшее увеличение дозы, дневную дозу следует повышать на 0,375 мг прамипексола через недельные интервалы до максимальной дозы 2,25 мг прамипексола в день. **Доза для пациентов с печеночной недостаточностью:** нет необходимости снижать дозу у пациентов с печеночной недостаточностью. **Побочные эффекты:** при применении препарата перечислены следующие побочные эффекты: аномальное поведение (симптомы импульсивных и компульсивных действий), такое как склонность к передаче (гиперфагия), навязчивое желание делать покупки (патологический шопинг), гиперсексуальность и патологическая тяга к азартным играм; аномальные сновидения, амнезия, сердечная недостаточность, спутанность сознания, запор, бред, головокружение, дискинезия, одышка, слабость, галлюцинации, головная боль, жгота, гиперкинезия, гиперфагия, снижение артериального давления, нарушение секреции антидиуретического гормона, бессонница, расстройство либидо, тошнота, паранюрия, периферические отеки, пневмония; зуд, сыпь и другие реакции повышенной чувствительности; беспокойство, сонливость, внезапное засыпание, обморок, ухудшение зрения (включая диплопию), снижение остроты зрения и четкости восприятия; рвота, изменение массы тела, включая снижение аппетита. **Передозировка:** случаи выраженной передозировки не описаны. **Предполагаемые симптомы, свойственные фармакодинамическому профилю агонистов дофаминовых рецепторов:** тошнота, рвота, гиперкинезия, галлюцинации, возбуждение и снижение артериального давления. **Лечение:** установленного антидота не существует, при передозировке рекомендуется промывание желудка, симптоматическая терапия, динамическое наблюдение. Эффективность проведения гемодиализа не установлена. При признаках возбуждения ЦНС возможно назначение нейролептиков. **Влияние на способность управлять автомобилем и техникой:** пациенты должны быть информированы о возможности возникновения галлюцинаций (в основном зрительных), которые могут влиять на способность к вождению автомобиля. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

1. Hauser RA, Schapira AH, Rascol O, Barone P, Mizuno Y, Salin L, Haaksma M, Juhe M, Poewe W. Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexole extended release once daily in early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010 Nov 15. 2. Schapira AH, Barone P, Hauser RA, Mizuno Y, Rascol O, Busse M, Debieuvre C, Fraessdorf M, Poewe W; Pramipexole ER Studies Group. Patient-reported convenience of once-daily versus three-times-daily dosing during long-term studies of pramipexole in early and advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013 Jan.

Изображение пациентов и личные данные не являются реальными.



ООО «Берингер Ингельхайм»:
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 544 50 44, факс: +7 (495) 544 56 20
www.boehringer-ingelheim.ru

Мирапекс® ПД

таблетки пролонгированного действия
прамипексол

Контроль движения
и даже больше

RU/MP-15/1000 от 18.02.2015



4. Giladi N., Borojerdi B., Korczyn A.D. et al. Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole // *Mov. Disord.* 2007. Vol. 22. № 16. P. 2398–2404.
5. Facca A., Sanchez-Ramos J. High-dose pergolide monotherapy in the treatment of severe levodopa induced dyskinesias // *Mov. Disord.* 1996. Vol. 11. № 3. P. 327–329.
6. Cristina S., Zangaglia R., Mancini F. et al. High-dose ropinirole in advanced Parkinson's disease with severe dyskinesias // *Clin. Neuropharmacol.* 2003. Vol. 26. № 3. P. 146–150.
7. Le Foll B., Collo G., Rabiner E.A. et al. Dopamine D3 receptor ligands for drug addiction treatment: update on recent findings // *Prog. Brain Res.* 2014. Vol. 211. P. 255–275.
8. Contreras F., Fouilloux C., Bolivar A. et al. Dopamine, hypertension and obesity // *J. Hum. Hypertens.* 2002. Vol. 16. Suppl. 1. P. S13–17.
9. Millan M.J. From the cell to the clinic: a comparative review of the partial D₂/D₃ receptor agonist and α₂-adrenoceptor antagonist, priribedil, in the treatment of Parkinson's disease // *Pharmacol. Ther.* 2010. Vol. 128. № 2. P. 229–273.
10. Левин О.С., Федорова Н.В., Смоленцева И.Г. Агонисты дофаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона // *Русский медицинский журнал.* 2000. Т. 8. № 15–16. С. 643–646.
11. Tulloch I.F. Pharmacologic profile of ropinirole: a nonergoline dopamine agonist // *Neurology.* 1997. Vol. 49. № 1. Suppl. 1. P. S58–62.
12. Chen J.J., Swope D.M., Dashtipour K., Lyons K.E. Transdermal rotigotine: a clinically innovative dopamine-receptor agonist for the management of Parkinson's disease // *Pharmacotherapy.* 2009. Vol. 29. № 12. P. 1452–1467.
13. Piercey M.F. Pharmacology of pramipexole, a dopamine D3 preferring agonist useful in treating Parkinson's disease // *Clin. Neuropharmacol.* 1998. Vol. 21. № 3. P. 141–151.
14. Holloway R.G., Shoulson I., Fahn S. et al. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trail // *Arch. Neurol.* 2004. Vol. 61. № 7. P. 1044–1053.
15. Moller J.C., Oertel W.H., Koster J. et al. Long-term efficacy and safety of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results from a European multicenter trial // *Mov. Disord.* 2005. Vol. 20. № 5. P. 602–610.
16. 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. Vol. 11. № 2. P. 58–65.
17. Grosset K.A., Bone I., Grosset D.G. Suboptimal medication adherence in Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2005. Vol. 20. № 11. P. 1502–1507.
18. Borovac J.A. Side effects of a dopamine agonist therapy for Parkinson's disease: a mini-review of clinical pharmacology // *Yale J. Biol. Med.* 2016. Vol. 89. № 1. P. 37–47.
19. Grosset D., Antonini A., Caneci M. et al. Adherence to antiparkinson medication in a multicenter European study // *Mov. Disord.* 2009. Vol. 24. № 6. P. 826–832.
20. Olanow C.W., Jenner P., Brooks D. Dopamine agonists and neuroprotection in Parkinson's disease // *Ann. Neurol.* 1998. Vol. 44. № 3. Suppl. 1. P. S167–174.
21. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson's disease progression / Parkinson Study Group // *JAMA.* 2002. Vol. 287. № 13. P. 1653–1661.
22. Morrish P.K., Rakshi J.S., Bailey D.L. et al. Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [18F]dopa PET // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1998. Vol. 64. № 3. P. 314–319.
23. Goetz C.G., Blasucci L., Stebbins G.T. Switching dopamine agonists in advanced Parkinson's disease: is rapid titration preferable to slow? // *Neurology.* 1999. Vol. 52. № 6. P. 1227–1229.
24. Linazasoro G. Conversion from dopamine agonists to pramipexole. An open-label trial in 227 patients with advanced Parkinson's disease // *J. Neurol.* 2004. Vol. 251. № 3. P. 335–339.
25. Reichmann H., Odin P., Brecht H.M. et al. Changing dopamine agonist treatment in Parkinson's disease: experience with switching to pramipexole // *J. Neural. Transm. Suppl.* 2006. Vol. 71. P. 17–25.
26. Kim J.M., Chung S.J., Kim J.W. et al. Rotigotine transdermal system as add-on to oral dopamine agonist in advanced Parkinson's disease: an open-label study // *BMC Neurol.* 2015. Vol. 15. P. 17.

A Comparative Efficacy of Non-Ergolinic Dopamine Receptor Agonists in Parkinson's Disease

N.V. Fedorova, S.M. Omarova

Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Contact person: Natalia Vladimirovna Fedorova, natalia.fedorova@list.ru

Dopamine receptor agonists (DRA) replenish dopaminergic deficits in Parkinson's disease providing stimulation of dopamine receptors in the brain. These drugs have benefits over levodopa, but also may be a culprit of occurring adverse events. Here, pharmacological properties of major non-ergolinic DRAs are reviewed including benefits and specifics of using long-term release drugs, and side effects related to DRA pharmacotherapy. The data of personal study are presented that compared rate of side effects associated with immediate- and extended-release pramipexole.

Key words: Parkinson's disease, dopamine receptor agonists, immediate- and extended-release drugs