

В.Л. ГОЛУБЕВ,
д.м.н., профессор
ММА им. И.М. Сеченова

Мирапекс в лечении болезни Паркинсона

В настоящее время Мирапекс (дигидрохлорид прамипексола) считается одним из наиболее перспективных современных агонистов дофаминовых рецепторов (АДР) неэрголинового ряда. Его терапевтические свойства определяются прежде всего способностью по-разному взаимодействовать с различными дофаминовыми (DA) рецепторами.

Э

кспериментально показано, что степень сродства прамипексола к разным DA-рецепторам значительно отличается. В частности, его аффинитет к D3-ауторецепторам рецепторам в 7 раз выше, чем к D2 и D4-рецепторам (31). Считается, что D3-ауторецепторы, локализованные в хвостатом ядре, участвуют в обеспечении реализации тонких движений и подавлении избыточных движений. На животных моделях показано, что прамипексол связывается прежде всего с пресинаптическими D3-рецепторами, однако в случае, когда их количество уменьшается, как при БП, препарат действует на постсинаптические D2-рецепторы (42). Таким образом, в низких концентрациях, действуя преимущественно на дофаминовые ауторецепторы, прамипексол

снижает уровень синтеза и высвобождения дофамина. Этим объясняется уменьшение под влиянием прамипексола индуцированных галоперидолом дискинезий и локомоторной активности, обусловленной избыточной дофаминовой активностью. В более высоких концентрациях прамипексол начинает стимулировать постсинаптические дофаминовые рецепторы, что приводит к реверсии паркинсонических симптомов. Этот факт позволяет также говорить о том, что длительное лечение болезни Паркинсона неоправданно низкими дозами Мирапекса не только бесполезно, но и порождает риск обратного эффекта.

Кроме дофаминергических свойств, препарат обладает антиоксидантной активностью (в частности, снижает токсическое действие леводопы на культуру мозжечковых клеток *in vitro*), что позволяет говорить о нейропротективных возможностях препарата у пациентов с БП, поскольку способствует уменьшению оксидантного стресса и нейродегенерации (52).

Механизмы терапевтического эффекта Мирапекса на уровне целого мозга также выглядят довольно сложными. Одновременная сти-

муляция D3-рецепторов прямого стриатонигрального пути и активация D2-рецепторов непрямого стриатонигрального пути обеспечивает подавление чрезмерной активности бледного шара, участвующего в формировании патологических функциональных систем и проявлении основных симптомов паркинсонизма. Воздействие на D3-рецепторы лимбической системы, вероятно, обуславливает его влияние на аффективные проявления данного заболевания.

Мирапекс обладает линейной и достаточно хорошо предсказуемой фармакокинетикой: его концентрация в плазме увеличивается пропорционально дозе. Он быстро всасывается при оральном применении с биодоступностью более 90%, независимо от наличия пищи в желудке. Максимальная концентрация в плазме достигается примерно через 1-3 ч. после приема; период полувыведения составляет 8-12 ч., что обеспечивает достаточную длительность эффекта и позволяет корректировать моторные флюктуации и дискинезии, связанные с колебаниями концентрации препаратов в плазме. Мирапекс не метаболизируется ферментами печени, а выделяется в неизменном виде почками. Он обладает достаточно хорошей эффективностью и толерантностью в дозах 1,5-4,5 мг/сут. (42). Достоверный клинический эффект препарата начинает проявляться примерно с дозы 0,75 мг/сут. (32).

В данном обзоре представлены только те зарубежные работы последних лет, посвященные изуче-

Терапия прамипексолом (Мирапекс) обеспечивает более низкий процент развития флюктуаций и дискинезий, тормозит снижение плотности дофаминового транспортера в стриатуме; с другой стороны, начало терапии с леводопы дает меньший процент развития застываний, сонливости и отеков, а также обеспечивает лучший симптоматический контроль моторных симптомов паркинсонизма по шкале UPDRS.

нию терапевтической эффективности Мирапекса, которые выполнены с соблюдением требований доказательной медицины.

ВЛИЯНИЕ МИРАПЕКСА НА ДВИГАТЕЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Согласно данным двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, прамипексол является эффективным средством терапии БП, уменьшающим моторные нарушения у пациентов на любых стадиях заболевания (42, 22, 39, 49, 28, 40, 32, 45).

При применении прамипексола в качестве монотерапии на ранних стадиях болезни отмечается улучшение суммарных показателей по унифицированной шкале оценки тяжести болезни Паркинсона (UPDRS) в среднем на 20%.

В 1996 году группа исследований БП начала крупное мультицентровое рандомизированное клиническое сравнительное исследование эффективности терапии прамипексолом по сравнению с леводопой у пациентов с ранними стадиями БП (CALM-PD). Исследование проводилось в течение минимум 4 лет (до 2001 г.) и включало около 300 пациентов с БП I-III стадии по Хену и Яру. Оценивались развитие и тяжесть дофаминергических осложнений и других побочных эффектов, а также функциональные возможности и качество жизни пациентов. С помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии исследовалась плотность дофаминавого транспортера в стриатуме, маркера дофаминергических нейронных терминалей.

Через 2 года были опубликованы первые результаты этого исследования, в которых отмечалось существенное снижение риска развития феномена истощения дозы *on-off* флюктуаций и дискинезий в группе Мирапекса по сравнению с пациентами, получавшими леводопу (28,0% и 51,0% соответственно). Через 4 года терапии у 74,0% пациентов из группы леводопы и у 52,0% из группы прамипексола развились дофаминергические моторные осложнения (истощение дозы, *on-off* флюктуации и дискинезии),

причем более яркие дискинезии (54,0% против 25,0%) и феномен истощения дозы (63,0% против 47,0%) наблюдались у пациентов, находящихся на терапии леводопой. Одновременно было выявлено, что начало лечения с леводопы давало более раннее и устойчивое улучшение показателей UPDRS по сравнению с группой прамипексола (9,2 против 4,5 баллов через 23,5 мес.). При этом качество жизни пациентов обеих групп, исходя из данных опросников PDQUALIF и EuroQol VAS, достоверно не различалось.

После 4 лет сравнительного исследования авторами были сделаны основные выводы: терапия прамипексолом обеспечивает более низкий процент развития флюктуаций и дискинезий, тормозит снижение плотности дофаминавого транспортера в стриатуме; с другой стороны, начало терапии с леводопы дает меньший процент развития застываний, сонливости и отеков, а также обеспечивает лучший симптоматический контроль моторных симптомов паркинсонизма по шкале UPDRS.

Кроме того, прамипексол и леводопа имеют несколько различающийся спектр побочных эффектов. В то же время оба препарата обеспечивают приблизительно одинаковое качество жизни пациентам с БП. Эти различия не позволяют отдать четкое предпочтение какой-либо стратегии раннего лечения. Следовательно, и прамипексол, и леводопа могут применяться в качестве инициальной терапии БП (41). Однако с помощью прамипексола достигается более постоянная дофаминергическая стимуляция, которая отсрочивает развитие моторных осложнений дофатерапии, и его назначение с самого начала терапии не только снижает риск развития моторных осложнений, но и снижает скорость дегенерации дофаминергических окончаний, по данным SPECT. Таким образом, препарат положительно влияет на основные факторы, провоцирующие возникновение лекарственных дискинезий, и обеспечивает лучший прогноз (2).

Практически все доказательные (плацебо-контролируемые) исследования эффективности прамипек-

сола на развернутых стадиях БП свидетельствуют о значительном улучшении в двигательной сфере (25-35% по UPDRS III) и повседневной активности пациентов (22-27% по UPDRS II), как в *on*, так и в *off* период. Применение прамипексола дает возможность сгладить моторные флюктуации. Ежедневное время выключения сокращается примерно на 2,5 ч, возможно также снижение суточной дозы леводопы на 25-30% (22, 39, 43).

Детальный анализ динамики основных двигательных симптомов паркинсонизма под действием Мирапекса показывает снижение ригидности и брадикинезии на 25% и 22% (на дозе 0,75 мг/сут.) и до 66% (при дозе 4,5 мг/сут.) по шкале UPDRS. Выявлено также достоверное уменьшение тремора покоя на 25% (0,75 мг/сут.) и на 61% (4,5 мг/сут.) (32). Необходимо отметить, что существует целый ряд работ, посвященных действию прамипексола на тремор как на один из труднокурабельных симптомов БП (2, 25, 44, 35, 45). Например, исследование, которое включает длительное электромиографическое наблюдение за 83 пациентами с БП, подтвердило треморолитический эффект прамипексола (44): обнаружено достоверное по сравнению с плацебо уменьшение тремора на 34,7% по шкале UPDRS и на 45,7% по данным ЭМГ. В своей работе Н. Reichmann с коллегами описывает результаты применения шкалы тремора (Tremor Impact Scale – TIS) у 657 пациентов с БП, получающих Мирапекс. TIS является самооценочной шкалой, которая показывает психосоциальное и физическое влияние тремора на жизнь пациента. Авторы сообщают о положительной динамике по шкале (около 22% уменьшения) у 581 пациента (45). Проводилось также сравнительное исследование треморолитического действия прамипексола и перголида по сравнению с плацебо, в котором было показано достоверное уменьшение тремора на 40% при применении обоих препаратов, однако перголид вызывал больше побочных эффектов (35, 36).

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании



эффективности и переносимости прамипексола (1,5-5 мг/сут.) у 79 пациентов на развернутых стадиях БП с моторными флюктуациями было выявлено достоверное улучшение по шкале UPDRS (общей оценки на 37,3% против 13% на плацебо) и всем субшкалам, снижение *off*-времени (на 12% против 2% на плацебо) и увеличение *on*-периодов на 1,7 ч./день. Серьезных побочных эффектов зарегистрировано не было, препарат хорошо переносился пациентами, наиболее часто регистрировалось появление повышенной утомляемости, дискинезий и ярких сновидений. Зрительные галлюцинации встречались редко (5,9%). Частота гастроинтестинальных побочных эффектов и постуральной гипотензии не отличалась в группах прамипексола и плацебо. Возникновение дискинезий на фоне добавления прамипексола достаточно хорошо корректировалось снижением дозы леводопы (42).

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование переносимости, толерантности и эффективности прамипексола у 247 пациентов с развернутыми стадиями БП (II-IV стадии по Хену и Яру), получающих леводопу и имеющих флюктуации, примечательно тем, что в исследовании рассматривалась также группа пациентов, принимающих бромокриптин, что дает возможность провести сравнительный анализ эффективности указанных препаратов. Прамипексол назначался в дозах до 4,5 мг/сут., бромокриптин – 30 мг/сут. В результате исследования была продемонстрирована значительная разница в терапии феномена истощения дозы у пациентов, принимающих прамипексол по сравнению с плацебо. В группе бромокриптина также было обнаружено достоверное улучшение по этим показателям, однако, не достигающее уровня эффекта прамипексола. Пациенты, принимавшие прамипексол, отмечали значительное уменьшение времени выключения и увеличение времени включения приблизительно на 2,5 ч./день, и этот эффект сохранялся на протяжении 6 мес. терапии (17), такой же результат был получен и в другом исследовании 363 пациен-

тов с БП и моторными флюктуациями (32). Терапия бромокриптином не дала значимого снижения *off* времени, причем положительный эффект терапии обнаружился гораздо позднее и был менее продолжительным, чем у пациентов, принимавших Мирапекс. Для определения качества жизни пациентов в исследовании применялись опросники: FSQ-derived Basic Activities of Daily Living, Intermediate Activities of Daily Living, Mental Health Scales и EuroQoL. Достоверное улучшение в обеих группах показали все 4 опросника, качество жизни по тесту EuroQoL улучшилось только в группе прамипексола. Толерантность у обоих препаратов была достаточно хорошей, тошнота и дискинезии выявлялись в обеих группах с одинаковой частотой по сравнению с плацебо. Надо отметить, что эти побочные эффекты часто случаются при терапии любыми АДР (17).

Результаты другого двойного слепого исследования эффективности прамипексола и трансдермального ротиготина (CLEOPATRA-PD) у 506 пациентов с развернутыми стадиями БП показали хорошую эффективность и переносимость обоих препаратов. Учитывая различный способ введения этих веществ и разный спектр побочных явлений, оба этих препарата могут иметь свои показания к применению при БП (43).

Таким образом, результаты исследования показали хорошую эффективность прамипексола для терапии моторных симптомов паркинсонизма у пациентов с ранними и развернутыми стадиями заболевания. Он уменьшает выраженность основных двигательных симптомов заболевания, сглаживает моторные флюктуации, улучшает качество жизни и хорошо переносится пациентами. Подчеркивается также большая эффективность и длительность действия прамипексола по сравнению с бромокриптином (17).

Нельзя не отметить влияние терапии прамипексомом на пациентов с синдромом беспокойных ног, который нередко отмечается и у больных с БП. Синдромом беспокойных ног (СБН) называют эпизоды неприятных ощущений в ногах с харак-

терным непреодолимым желанием совершать ими движения, эти ощущения уменьшаются или исчезают сразу после движений ногами. Эпизоды нарастают в ночное время, значительно ухудшая качество сна. Заболевание неплохо поддается терапии бензодиазепинами, однако такая терапия имеет ряд недостатков: дневная сонливость, индукция сонных апноэ, риск абзуса.

Проведено несколько плацебо-контролируемых и множество открытых исследований, которые сделали дофаминергические средства препаратами выбора при данном синдроме. Доказан положительный эффект леводопы, однако ее применение на ночь у многих пациентов связано с появлением утреннего беспокойства, описан даже синдром беспокойных ног позднего утра, что, видимо, связано с относительной кратковременностью действия препарата. Время действия Мирапекса гораздо более продолжительно, что выгодно отличает их от леводопы. Бромокриптин и перголид в целом достаточно эффективны, но чаще вызывают побочные эффекты. В этом отношении прамипексол, являясь неэрголоиновым агонистом, показал большую толерантность и хороший терапевтический эффект, что показано в серии плацебо-контролируемых испытаний, в которых участвовало около 1000 человек с синдромом беспокойных ног (6, 29, 30). Например, было проведено большое плацебо-контролируемое исследование с применением полисомнографии для определения эффективности прамипексола в дозах 0,125-0,75 мг/сут. у 109 пациентов с СБН. Значительное улучшение по международной шкале International RLS Study Group Rating Scale (IRLS) в группе прамипексола было получено на дозе 0,5 мг, и даже на минимальной дозе степень улучшения достигала 62-77% против 33% на плацебо. Сами пациенты оценивали свое состояние в 50-77% против 38% положительных оценок на плацебо.

В другом плацебо-контролируемом исследовании пациентам назначали прамипексол в дозе 1,5 мг/сут. Для оценки результа-



Для лечения начальных и развернутых стадий
болезни Паркинсона

В ритме С ЖИЗНЬЮ




Мирапекс[®]

таблетки прамипексола

Контроль движения и даже больше



"Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ", 119049, Москва, ул. Донская, д.29/9, стр.1.; тел.: 411-78-01

Рег. уд.: П № 015908/01 от 02.06.2006

тов, кроме клинических методик, применялась полисомнография и ЭМГ, с помощью которых была подтверждена редукция симптоматики у 9 из 10 исследуемых пациентов (33). Надо заметить, что во всех перечисленных исследованиях отмечалась хорошая переносимость препарата и отсутствие серьезных побочных эффектов (ПЭ). Наиболее частыми ПЭ у таких пациентов оказались тошнота, головная боль и повышенная утомляемость.

ВЛИЯНИЕ МИРАПЕКСА НА АФФЕКТИВНЫЕ, ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ И КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

В последнее время все большее внимание уделяется влиянию АДР, в том числе Мирепекса, на моторные симптомы паркинсонизма, в спектр которых входят аффективные, поведенческие и когнитивные нарушения. Среди аффективных нарушений при БП наиболее частым является депрессия (40-50% пациентов), иногда отдельно от депрессии выделяют комплекс анергия, ангедония, апатия. Депрессия снижает субъективные и объективные показатели качества жизни, усугубляет моторный дефицит пациентов, отрицательно влияет на когнитивные функции, особенно на снижение памяти и лобные функции (46). Депрессию считают фактором риска развития деменции. Отмечено, что при обратном развитии депрессии качество жизни пациентов БП повышается, независимо от динамики двигательной симптоматики.

Депрессия при БП может возникать вторично, как реакция на моторный дефицит, снижение повседневной активности и социального

функционирования. Однако многие исследователи придерживаются того мнения, что депрессию при БП нельзя считать только реакцией на болезнь и что она может быть эндогенным первичным компонентом БП. Показано, что ее возникновение не зависит от продолжительности и тяжести БП или эффективности антипаркинсонических средств, однако эндогенная депрессия может быть усилена внешними факторами. В 20% депрессия предшествует появлению других симптомов БП (46). Этим данным соответствует морфологическая картина БП, при которой дегенерация дофаминовых нейронов затрагивает не только моторные структуры, то есть базальные ганглии, но и образования лимбической системы, вовлечение которых ответственно за развитие ангедонии, депрессии, апатии и снижение мотивации. Именно на этот субстрат и патофизиологический механизм можно воздействовать с помощью прамипексола, что и было неоднократно подтверждено испытаниями препарата у животных, пациентов БП и больных с большой депрессией (45, 27, 15, 53, 9, 1).

Эффективность прамипексола как антидепрессивного средства, применяющегося не только при БП, но и при биполярной и большой униполярной депрессии, а также при фармакорезистентной депрессии была показана в нескольких плацебо-контролируемых, а также в серии открытых исследований у пациентов с депрессивными расстройствами, в клиническую картину которых входило снижение мотивации и активности (15, 52). Например, в исследовании 174 пациентов с большой депрессией

проводилось сравнение эффективности терапии прамипексолом (0,375-5 мг/сут.), флуоксетином (20 мг/сут.) и плацебо по шкалам Hamilton Psychiatric Rating Scale for Depression (HAM-D), Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) и Clinician's Global Impressions-Severity of Illness scale (CGI-SI). В результате было показано достоверное снижение депрессии в обеих активных группах по сравнению с плацебо, однако в группе флуоксетина эффект по шкале Гамильтона отмечался позднее, а по шкале CGI-SI был недостоверным (9). Проведено также открытое сравнительное исследование антидепрессивного действия прамипексола (1,5-4,5 мг/сут.) и сертралина (50 мг/сут.) у пациентов с БП и большой депрессией, в котором показана достаточная эффективность обоих препаратов, однако пропорция излечившихся пациентов, по данным шкалы Гамильтона, в группе прамипексола составила 60,6%, а в группе сертралина – 27,3% (1).

A.J. Holman с соавт. делятся интересным опытом применения прамипексола у 60 пациентов с фибромиалгией. Исследование было плацебо-контролируемым и показало значительное уменьшение боли, утомляемости, улучшение функционирования и общего состояния пациентов. За 14 недель терапии боль по шкале VAS (визуальная аналоговая шкала) уменьшилась на 36% (против 9% на плацебо), функционирование, утомляемость и общая оценка, по опроснику MDHAQ (Multidimensional Health Assessment Questionnaire), улучшились на 22% (против 0%), 29% (против 7%) и 38% (против 3%) соответственно. В целом авторы отмечают хорошую переносимость и эффективность препарата у данной группы пациентов (20).

Терапия депрессии при БП обычно основывается на назначении антидепрессантов (три- и тетрациклических или СИОЗ), но их применение также не безупречно, часто наталкивается на противопоказания, может ухудшить некоторые симптомы паркинсонизма, индуцировать развитие мании. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы найти

Эффективность прамипексола (Мирепекс) как антидепрессивного средства, применяющегося не только при БП, но и при биполярной и большой униполярной депрессии, а также при фармакорезистентной депрессии была показана в нескольких плацебо-контролируемых, а также в серии открытых исследований у пациентов с депрессивными расстройствами, в клиническую картину которых входило снижение мотивации и активности.

оптимальный антидепрессант или АДР для пациентов с БП (27).

Известно, что частота развития поведенческих нарушений, а именно компульсивного поведения с пристрастием к азартным играм, неконтролируемых покупок (навязчивый шопинг), гиперсексуальности у пациентов с БП выше, чем в основной популяции. Патогенез этого явления неизвестен. Замечено, что существует взаимосвязь между назначением дофаминергической терапии, в том числе АДР, и возникновением у пациентов с БП компульсивного поведения с пристрастием к азартным играм (частота выявления 0,5-4,9%). Эта взаимосвязь исследовалась при изучении эффектов прамипексола, ропинирола и перголида. Различий в частоте возникновения данного феномена при приеме этих трех препаратов не было, однако было показано, что риск его появления возрастает с увеличением дозы перголида (51). Есть и другие исследования, подтверждающие связь между терапией АДР и возникновением компульсивного поведения (12, 51, 26). Трудно сказать, характерен ли риск возникновения компульсивного поведения для всей группы АДР. Существует предположение, что этот феномен может вызываться диспропорциональной стимуляцией дофаминовых рецепторов. Эта догадка принадлежит M.L. Dodd с соавт. и основана на собственном опыте и обобщении данных литературы, которые свидетельствуют о повышенной встречаемости феномена именно у пациентов, принимающих прамипексол. По данным наблюдения, 82% пациентов, страдавших патологическим поведением, принимали прамипексол, и только 12 – другие АДР (11). В другом исследовании частота выявления патологического игрового поведения у 529 пациентов, получавших монотерапию прамипексом, составила 1,5%, ропиниролом – 0,3%. (12). Предиктором возникновения этого феномена считаются его эпизоды в анамнезе, что необходимо учитывать при назначении препаратов группы АДР (51, 26).

Когнитивные нарушения являются одним из характерных прояв-

лений и возникают уже на ранних стадиях БП. По данным разных авторов, у 20-40% пациентов с БП когнитивные нарушения со временем достигают степени деменции. Риск развития деменции у пациентов с БП примерно в 6 раз выше, чем в остальной популяции того же возраста. Когнитивные нарушения при БП характеризуются прежде всего замедленностью психических процессов – брадифренией, расстройством регуляторных функций, внимания, вторичными расстройствами памяти, динамического праксиса, зрительно-пространственных функций. По мере прогрессирования когнитивных расстройств и развития деменции их профиль меняется, и к нейродинамическим и регуляторным прибавляются операциональные нарушения, к лобно-подкорковой дисфункции прибавляется дисфункция корковых отделов. Патологические процессы, способствующие когнитивному ухудшению при паркинсонизме, могут включать стриатный и экстрастриатный дефицит дофамина, возрастание норадренергического, холинергического, серотонергического коркового дефицита, гипофункцию глутаматергической системы, присоединение болезни Альцгеймера или болезни телец Леви (21).

С точки зрения доказательной медицины влияние АДР на нейропсихологические функции в целом описывается как неоднозначное. Есть данные как о позитивном (23), так и о негативном влиянии (3). Было выявлено, что прамипексол, перголид и бромокриптин улучшают нейродинамические показатели, прамипексол, пирибедил и перголид уменьшают нарушения регуляции произвольной деятельности (8, 23). В целом необходимы более репрезентативные и более углубленные плацебо-контролируемые исследования, чтобы доказать возможность и характер влияния АДР, в частности прамипексола, на когнитивную сферу.

НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА МИРАПЕКСА

Агонисты DA-рецепторов оказывают нейропротективное действие

in vivo и *in vitro*, доказано их влияние на культуру клеток, обработанных препаратом МРТР в лабораторных условиях. Выявлено, что прамипексол предотвращает гибель нейронов в черной субстанции у МРТР-обработанных приматов. Нейропротективное действие прамипексола предположительно связывают со стимуляцией пресинаптических D3-рецепторов. Эффект активации D3-рецепторов до конца не выяснен, но прямая стимуляция этого подтипа рецепторов прамипексом приводит к увеличению продукции DA-нейротрофического фактора и повышению антиоксидантных свойств клетки (7). Замечено, что предварительное воздействие агониста на культуру клеток способствует активации протективного клеточного ответа еще до действия токсина. Это также подтверждает целесообразность по возможности более раннего назначения препарата.

Попытка определить, может ли прамипексол изменить течение заболевания, была сделана, как уже говорилось, в плацебо-контролируемом исследовании пациентов с ранними стадиями БП (CALM-PD). Одной из целей исследования было установить степень дегенерации дофаминовых нейронов у пациентов, начавших лечение леводопы либо прамипексола. Для этого с помощью однофотонной эмиссионной томографии (SPECT) прослеживалась потеря дофаминового транспортера как маркера плотности дофаминсодержащих нигростриарных клеток. Плацебо-контролируемая и открытая фазы исследования в сумме длились 4 года. На 2, 3 и 4-м годах отмечалось значительное (в среднем на 40%) снижение скорости потери транспортера в группе прамипексола по сравнению с группой леводопы.

Другое исследование с прамипексом и его оптическим изомером (SND919CL2X) показало, что препарат проникает и аккумулируется в митохондриях. *In vitro* и *in vivo* были выявлены детоксикационные способности обоих веществ по отношению к активным формам кислорода, перекиси водорода и оксиду азота, а также возможность



Таблица. Частота возникновения частых побочных реакций при терапии прамипексолом (5)

Заболевания системы органов	Побочная реакция	Частота в % (n = 1923)
гастроинтестинальные	тошнота	17,2
	запоры	5,5
неврологические	дискинезии	12,9
	головная боль	6,5
	сонливость	8,6
общие	утомляемость	6,1
	периферические отеки	1,2
психиатрические	инсомния	8
	зрительные галлюцинации	4,6
	спутанность	3
	галлюцинации	2

ингибировать клеточную смерть в глутатион-зависимых клетках нейробластомы. Можно сказать, что в экспериментальных условиях нейропротективные свойства прамипексола были достоверно подтверждены, но, к сожалению, дозы препарата, применяемые в данных опытах, были слишком велики и не используются в клинической практике из-за дофаминергических побочных эффектов. Оптический изомер прамипексола, вероятно, может использоваться как нейропротектор, поскольку не имеет дофаминергических побочных эффектов (10).

Таким образом, имеющиеся данные позволяют сделать предварительные выводы о наличии нейропротективных свойств у АДР, в том числе прамипексола, и эффективности клинического применения такой нейропротекции на ранних стадиях БП.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ МИРАПЕКСА И СПОСОБЫ ИХ КОРРЕКЦИИ

При применении прамипексола описаны побочные эффекты: нарушения поведения, пристрастие к азартным играм, аномальные сновидения, спутанность сознания, иллюзии и бредовые идеи, галлюцинации, паранойя, инсомния, сонливость, непроизвольные засыпания, утомляемость, головная боль, головокружения, гипотензия, периферические отеки, дискинезии, запоры, тошнота, повышенное потребление пищи (гиперфагия, злоупотребление алкоголем), уве-

личение веса, нарушения либидо и редко камптокормия (6, 4, 19, 40).

Объединяя данные нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых исследований безопасности и переносимости Мирапекса, была проделана обобщающая работа, охватившая 1923 пациента, принимавших прамипексол и 1354 – плацебо. Оценивалась частота ПЭ в этих группах, которая составила 63% и 52% соответственно. В таблице показана частота возникновения частых (1% и более) побочных реакций, при условии ее достоверного отличия от частоты в плацебо группе. Надо отметить, что в основном выраженность этих побочных эффектов была легкой или средней, они возникали в начале терапии и со временем спонтанно исчезали (6).

Гастроинтестинальные побочные эффекты. Тошнота является одним из наиболее часто встречающихся побочных эффектов при применении АДР, в том числе и прамипексола, ПЭ (см. таблицу). Однако ее выраженность при применении различных АДР варьируется. Например, есть данные, что перголид и ротигодин чаще вызывают тошноту и рвоту, чем прамипексол (35, 43). В основном тошнота возникает в начале терапии при наращивании дозы препарата. У многих пациентов избежать ее появления возможно, применяя медленную титрацию. Использование Мотилиума, периферического антагониста дофаминовых рецепторов, в начальный период лечения (впервые 2 недели) в дозе 10-20 мг 3 раза в

день уменьшает тошноту и дает возможность быстрее наращивать дозу препарата, не ухудшая симптомов паркинсонизма.

Гиперсомния. Применение прамипексола связано с появлением сонливости и эпизодов внезапного засыпания. Сонливость возникает довольно часто (см. таблицу), тогда как случаи внезапного засыпания встречаются всего в 0,1%. Вероятность появления этих приступов повышается при приеме высоких доз препарата и у пожилых пациентов. Крупное плацебо-контролируемое исследование монотерапии прамипексолом в дозах 1,5-6 мг/д., проводившееся с участием 264 пациентов на ранних стадиях БП, в целом показало хорошую переносимость препарата, однако частота побочных эффектов увеличивалась на максимальной дозе препарата (6мг/д.), что особенно касалось сонливости. Некоторые АДР в разной степени вызывают сонливость. Седативный эффект прамипексола оказался выше, чем бромокриптина и пирибедила, и ниже, чем ропинирола (14).

Дискинезии и моторные флюктуации, как известно, развиваются при длительной терапии леводопой. Через 4-6 лет ее применения флюктуации развиваются у 12-60%, а дискинезии у 8-64% пациентов. Развитие моторных флюктуаций и появление дискинезий взаимосвязано, т.к. присутствие одних связано с ранним развитием других. В плацебо-контролируемых исследованиях показано, что начало терапии ранних стадий БП не с леводопы, а с АДР, снижает вероятность развития этих побочных эффектов (38, 41). Однако высокая суммарная доза прамипексола, так же как и высокие дозы леводопы, считается фактором риска развития моторных осложнений (19). Дискинезии обычно возникают при титрации прамипексола, в этом случае необходимо снижать дозу леводопы.

Периферические отеки (ПО) являются довольно редко встречающимся побочным эффектом прамипексола (см. таблицу). Shanpop с соавт. описывает плацебо-контролируемое исследование эффективности и переносимости пра-

мипексола (до 4,5 мг/д.) у 335 пациентов с ранними стадиями БП, в котором частота выявления периферических отеков составила 7,9% против 3,3% в группе плацебо, но разница оказалась недостоверной (49). В нескольких крупных плацебо-контролируемых исследованиях данный побочный эффект вообще не зарегистрирован (17, 28, 39, 22, 42). Феномен ПО встречается и при применении других АДР – бромкриптина, ропинирола и каберголида. Механизм возникновения ПО под действием АДР неизвестен. По всей видимости, ПО являются дозозависимым, но также и идиосинкразическим состоянием, для которого на выявлено никаких предрасположенных черт. ПО плохо поддаются фармакотерапии, минимальный положительный ответ был получен при приеме диуретиков. Обычно ПО исчезают через неделю после прекращения приема прамипексола и возвращаются вновь при повторном назначении препарата. Иногда трудности при ходьбе и нарушения равновесия, возникающие вследствие ПО, трактуются как ухудшение паркинсонических симптомов (13).

Галлюцинации, особенно зрительные, довольно часто являются у пациентов с БП при лечении дофаминергическими препаратами, в том числе и прамипексолом. На данный момент точно не установлено, какие из дофаминергических препаратов имеют больший риск возникновения галлюцинаций. Существуют отдельные сравнительные исследования АДР в этой сфере. С помощью мета-анализа получено, что риск развития галлюцинаций при применении прамипексола выше, чем ропинирола (14), в другом плацебо-контролируемом исследовании частота галлюцинаций при использовании прамипексола была выше, чем ротиготина (43).

Чтобы избежать появления галлюцинаций при терапии прамипексолом, не следует назначать препарат лицам с выраженными когнитивными нарушениями. При появлении таковых необходимо снизить дозу, а иногда и отменить препарат.

Ортостатическая гипотензия

(ОГ) часто является первым симптомом вегетативной дисфункции при БП, и возникает с частотой 8,7-58,2% (по разным источникам) (48, 24, 32). Было показано, что у 38,5% пациентов ОГ протекает бессимптомно. Известно, что АДР могут снижать артериальное давление даже при первом приеме, главным образом за счет венозной и артериальной дилатации с помощью подавления симпатической нервной системы. Среди 55 пациентов, включенных в двойное слепое исследование прамипексола, практически у всех пациентов отмечалась бессимптомная ОГ, независимо от того, получали они плацебо или прамипексол (22). В другом исследовании с помощью опросника вегетативной дисфункции было обнаружено, что 22% заполнявших его пациентов с БП испытывают ортостатическое головокружение (50). Likewise и Hubble показали, что прием прамипексола связан с возникновением ОГ в 25% случаев, тогда как плацебо – в 19,5% (22). Сравнительное исследование с другим АДР – ропиниролом, показало, что применение последнего обуславливает больший риск возникновения ОГ, чем введение прамипексола (14).

Терапия ОГ включает как фармакологические, так и нефармакологические методы стабилизации и повышения артериального давления. К последним относится снижение или отмена препаратов, которые могут обуславливать ОГ (диуретики, вазодилататоры, антигипертензивные средства, трициклические антидепрессанты и дофаминомиметики), повышение потребления соли и жидкости, менее объемное и более частое питание, исключение алкоголя, использование эластичных чулок, увеличивающих венозный приток крови к сердцу. Недавно, было обнаружено, что ингибитор обратного захвата серотонина – флуоксетин, также может быть эффективен при лечении ортостатической гипотензии у пациентов с БП (4, 34). Такое консервативное лечение может помочь пациентам с легкой степенью ОГ, на развернутых стадиях заболевания необходима иная фармакологиче-

ская коррекция. Наиболее часто применяют: минералокортикоиды (флудрокортизон), симпатомиметики (эфедрин, фенилпропаноламин), прямые вазоконстрикторы (мидодрина гидрохлорид), ингибиторы простагландинсинтетазы (индометацин) и прогемопоэтические агенты (эритропоэтин). Есть данные, что Мотилиум эффективно предупреждает или купирует лекарственную ОГ при болезни Паркинсона. Как показывает клиническая практика, симптомная или бессимптомная ОГ иногда становится причиной возникновения ортостатической неустойчивости и падений, приводящих к перелому костей тазобедренного сустава со всеми вытекающими последствиями. Своевременное выявление ОГ очень важно для пациентов с БП. Учитывая возможное развитие ОГ как реакции на АДР, их назначение должно проходить под обязательным контролем артериального давления. Для предупреждения этого побочного эффекта у лиц, склонных к ОГ, можно начинать лечение с малых доз и более частых приемов (24).

В целом данные многочисленных клинических испытаний позволяют говорить о хорошей эффективности Мирапекса, применяемого как в качестве монотерапии ранних стадий, так и в комплексной терапии развернутых стадий БП. Кроме того, на ранних стадиях болезни Мирапекс способен отсрочить назначение дофасодержащих препаратов, на поздних – снизить их дозу, что существенным образом улучшает долгосрочные перспективы терапии этих пациентов. Препарат показал хорошую переносимость в плацебо-контролируемых и длительных открытых исследованиях. Важным фактором, обуславливающим его практическую значимость, является достаточно низкая частота кардиоваскулярных и гастроинтестинальных ПЭ. Возникновение многих побочных эффектов часто можно предупредить, назначая Мирапекс в минимальной дозе с последующим титрованием до получения клинического эффекта или применяя одновременно Мотилиум (периферический антагонист дофаминовых рецепторов). Надо отме-



тить, что многие ПЭ, проявившись в начале лечения, в последующем имеют тенденцию к спонтанному уменьшению.

Другим позитивным фактором применения Мирапекса является

его эффективность по отношению к тремору, когнитивным нарушениям и антидепрессивное действие. Препарат нашел свое применение даже в психиатрической практике для терапии различных

форм депрессии. Отдельным показанием к назначению прамипексола является синдром беспокойных ног, даже если последний наблюдается вне рамок болезни Паркинсона. 

Литература

- Barone P., Scarzella L., Marconi R. et al. Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicenter parallel-group randomized study // *J. Neurol.* 2006; 253(5): 601-607.
- Barone P. Clinical strategies to prevent and delay motor complications // *Neurology.* 2003; 61: 12-16.
- Bayles K., Tomoeda C.K., Wood J.A. et al. Change in cognitive function in idiopathic Parkinson's disease // *Arch. Neurol.* 1996; 53: 1140-1146.
- Brooks D. J. Dopamine agonists: their role in the treatment of Parkinson's disease // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000; 68: 685-689.
- Boehringer Ingelheim. Prescription Information UK Mirapex (pramipexole). 2006.
- Boehringer Ingelheim. Mirapex – tablets Summary of product characteristics. 2006; P.21.
- Carvey P.M., McGuire S.O., Ling Z.D. Neuroprotective effects of D3 dopamine receptor agonists // *Parkinsonism Relat Disord.* 2001; 7(3): 213-223.
- Corbe C, Arnaud F, Brault Y, et al. Effect of a dopaminergic agonist, priribedil (Trivastal 50mg LP), on visual and spatial integration in elderly subjects // *J.Neurol* 1992; 239: 22-27.
- 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: 58-65.
- Danzeisen R., Schwalenstoecker B., Gillardon F. et al. Targeted Antioxidative and Neuroprotective Properties of the Dopamine Agonist Pramipexole and Its Non-dopaminergic Enantiomer SND919CL2x (+ 2-Amino-4, 5, 6, 7-tetrahydro-6-L-propylamino-benzothiazole Dihydrochloride) // *JPET* 2006; 316:189-199.
- Dodd M.L., Klos K.J., Bower J.H. et al. Pathological Gambling Caused by Drugs Used to Treat Parkinson Disease *Arch Neurol.* 2005; 62: 1377-1381.
- Driver-Dunkley E., Samanta J., Stacy M. Pathological gambling associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease // *Neurology* 2003; 61: 422-423.
- T. Eng-Ring, W. Clinical Characteristics of Pramipexole-Induced Peripheral Edema. *Arch Neurol.* 2000; 57: 729-732.
- Etminan M., Gill S., Samii A. Comparison of the risk of adverse events with pramipexole and ropinirole in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis // *Drug Saf.* 2003; 26(6): 439-444.
- Goldberg J.F., Burdick K.E., Endick C.J. Preliminary randomized double-blind placebo controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression // *Am J Psychiatry.* 2004; 161: 564-566.
- Gupta S., Vincent J. L., Fran B., Pramipexole: Augmentation in the Treatment of Depressive Symptoms // *CNS Spectr.* 2006; 11(3): 172-175.
- Guttman M. Double-blind comparison of pramipexole and bromocriptine treatment with placebo in advanced Parkinson's disease: International Pramipexole-Bromocriptine Study Group // *Neurology* 1997; 49: 1060-1065.
- Hauser R., Gauger L., McDowell et al. Pramipexole-induced somnolence and episodes of daytime sleep // *Mov Disord.* 2000; 15: 658-663.
- Hauser R.A., McDermott M. P. et al Factors Associated With the Development of Motor Fluctuations and Dyskinesias in Parkinson Disease *Arch Neurol* 2006; 63: 1756-1760.
- Holman A.J., Myers R.R. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications // *Arthritis Rheum.* 2005; 52(8): 2495-2505.
- Hu M T.M, Taylor-Robinson S.D., Chaudhuri K.R. et al. Evidence for cortical dysfunction in clinically non-demented patients with Parkinson's disease: a proton MR spectroscopy study // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999; 67: 20-26.
- Hubble J.P., Koller W.C., Cutler N.R. et al. Pramipexole in patients with early Parkinson's disease // *Clin Neuropharmacol.* 1995; 18: 338-347.
- Korczyn A.D., Nussbaum M. Emerging therapies in the pharmacological treatment of Parkinson's disease // *Drugs.* 2002; 62(5): 775-786.
- Kujawa K., Leurgans S., Raman R. et al. Acute Orthostatic Hypotension When Starting Dopamine Agonists in Parkinson's Disease. *Arch Neurol.* 2000; 57: 1461-1463.
- Kunig G., Pogarell O., Moller J.C. Pramipexol, a nonergot dopamine agonist, is effective against rest tremor in intermediate to advanced Parkinson's disease // *Clin Neuropharmacol.* 1999; 22: 301-305.
- Leann M.D., Klos K.J., Bower J.H. Pathological Gambling Caused by Drugs Used to Treat Parkinson Disease *Arch Neurol.* 2005; 62:1377-1381.
- Lemke R.E., 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: 214-220.
- Lieberman A, Ranhosky A, Korts D. Clinical evaluation of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study // *Neurology.* 1997; 9: 162-168.
- Manconi M., Ferri R., Zucconi M., Oldani A. et al. First night efficacy of pramipexole in restless legs syndrome and periodic leg movements // *Sleep Med.* 2007; Aug, 8(5):491-497;
- McCormack P.L., Siddiqui M.A. Pramipexole: in restless legs syndrome // *CNS Drugs.* 2007; 21(5): 429-437.
- Mierau J., Schneider F.J., Ensinger H. et al. Pramipexole binding and activation of cloned and expressed dopamine D2, D3, and D4 receptors // *Eur J Pharmacol.* 1995; 290:29-36.
- 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 // *Movement Disorders.* 2005; 20 (5): 602-610.
- Montplaisir J., Nicolas A., Denesle R. et al. Restless legs syndrome improved by pramipexole. A double-blind randomized trial // *Neurology.* 1999; 52: 938.
- Münchau A., Bhatia K P. Pharmacological treatment of Parkinson's disease // *Postgrad Med J.* 2000; 10 (76): 602-610.
- Navan P., Findley L.J., Jeffs J.A. et al. Double-blind, single-dose, cross-over study of the effects of pramipexole, pergolide, and placebo on rest tremor and UPDRS part III in Parkinson's disease // *Mov Disord.* 2003; 18(2): 176-180.
- Navan P., Findley L.J., Undy M.B. et al. A randomly assigned double-blind cross-over study examining the relative anti-parkinsonian tremor effects of pramipexole and pergolide // *Eur J Neurol.* 2005; 12(1): 1-8.
- Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression // *JAMA* 2002; 287: 1653-1661.
- Parkinson Study Group. Pramipexole vs. levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial // *JAMA.* 2000; 284: 1931-1938.
- Parkinson Study Group. Safety and efficacy of pramipexole in early Parkinson's disease. A randomized dose-ranging study // *JAMA.* 1997; 278: 125-130.
- Parkinson Study Group. Pramipexole in levodopa-treated Parkinson disease patients of African, Asian, and Hispanic heritage // *Clin Neuropharmacol.* 2007; 30(2): 72-85.
- Parkinson Study Group, Pramipexole vs Levodopa as Initial Treatment for Parkinson Disease. A 4-Year Randomized Controlled Trial. *Arch Neurol.* 2004; 61: 1044-1053.
- Pinter M. M., Pogarell O., Oertel W. H. Efficacy, safety, and tolerance of the non-ergoline dopamine agonist pramipexole in the treatment of advanced Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled, randomised, multicentre study // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999; 66: 436-441.
- Poewe W.H., Rascol O., Quinn N. et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomized controlled trial // *Lancet Neurol.* 2007; 6:513-520.
- Pogarell O., Gasser T., van Hilten J.J. Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: a randomised, double blind, placebo controlled multicentre study // *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry.* 2002; 72: 713-720.
- Reichmann H., Brecht M.H., Koster J. et al. Pramipexol in Routine Clinical Practice. A Prospective Observation Trial in Parkinson's Disease // *CNS Drugs.* 2003; 17(13):965-973.
- Ring H. A., Serra-Mestres J. Neuropsychiatry of the basal ganglia // *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry.* 2002; 72: 12-21.
- Schapira A. H. Present and future drug treatment for Parkinson's disease // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* 2005; 76: 1472-1478.
- Senard J. M., Rai S., Lapeyre-Mestre M. et al. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997; 63: 584-589.
- Shannon K.M., Friedman JH. Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. The Pramipexole Study Group // *Neurology.* 1997; 49(3): 724-728.
- Singer C., Weiner W.J., Sanchez-Ramos J.R. Autonomic dysfunction in men with Parkinson's disease // *Eur Neurol.* 1992; 32: 134-140.
- Weintraub D., Siderowf A. D., Potenza M. N. et al. Association of Dopamine Agonist Use With Impulse Control Disorders in Parkinson Disease // *Arch Neurol.* 2006; 63: 969-973.
- Zao D.L., Heather C. R., Chong W.T. et al. Both the Antioxidant and D3 Agonist Actions of Pramipexole Mediate Its Neuroprotective Actions in Mesencephalic Cultures. 1999; 289(1): 202-210.
- Zarate J.C., Payne J.L., Singh J. et al. Pramipexole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of concept study // *Biol Psychiatry.* 2004; 56: 54-60.