



ГБОУ ВПО
«Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова»
Минздравсоцразвития
России, кафедра
нервных болезней
лечебного факультета

Новая пролонгированная лекарственная форма прамипексола в лечении болезни Паркинсона

К.м.н. А.В. ОБУХОВА, к.м.н. Д.В. АРТЕМЬЕВ

В статье обсуждаются достоинства применения агонистов дофаминовых рецепторов в качестве монотерапии на ранних стадиях болезни Паркинсона и комбинации этих средств с препаратами леводопы для лечения развернутых стадий заболевания. Приведены преимущества использования неэрголинового агониста дофаминовых рецепторов – прамипексола – в двух эквивалентных формах: немедленного высвобождения и пролонгированного действия. Эквивалентность равных доз прамипексола немедленного высвобождения и пролонгированного действия, а также возможность одномоментного перехода от одной формы к другой при сохранении эффективности доказана во многих рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях.

Болезнь Паркинсона (БП) является хроническим прогрессирующим заболеванием, наиболее распространенным среди лиц пожилого возраста. Патогенез основных симптомов преимущественно связан с гибелью нейронов черной субстанции среднего мозга и нарушением функции базальных ганглиев. Нейрохимические нарушения при БП характеризуются снижением уровня дофамина и повышением активности холинергических и глутаматергических систем, следовательно, коррекция данного дисбаланса является основной целью фармакотерапии БП. В настоящее время существуют четыре основные группы препа-

ратов, оказывающих влияние на дофаминергические системы головного мозга:

- препараты леводопы (метаболического предшественника дофамина);
- агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) (непосредственно стимулируют рецепторы дофамина);
- ингибиторы моноаминоксидазы типа В (МАО-В) (уменьшают распад дофамина в синапсе);
- ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) (уменьшают периферический распад леводопы, удлиняют период ее полужизни в плазме).

Помимо дофаминергических препаратов в лечении БП используют-

ся холинолитики, подавляющие повышенную холинергическую активность, и препараты амантадина, снижающие активность глутаматергической системы.

Первым противопаркинсоническим препаратом был экстракт белладонны, обладающий антихолинергическими свойствами. Он был предложен для лечения БП еще в первой половине XIX в. выдающимся французским неврологом Ж.М. Шарко. Однако кардинальные перемены в подходах к лечению БП произошли лишь во второй половине XX в. После открытия в 1960 г. роли дефицита дофамина в патогенезе БП для применения в терапии заболевания был предложен метаболитический предшественник дофамина – леводопа. С начала 1970-х гг. препараты леводопы находят широкое клиническое применение в терапии БП и используются в комбинации с ингибиторами допадекарбоксилазы, существенно повышающими биодоступность леводопы и снижающими частоту ее побочных эффектов [1].

Препараты леводопы по сей день являются наиболее эффективным средством лечения БП – «золотым стандартом» терапии. Использование этих препаратов в клинической практике позволило более чем в два раза увеличить продолжительность жизни



и кардинально изменить качество жизни пациентов. Однако, несмотря на выраженный симптоматический эффект, через несколько лет от начала заболевания у большинства пациентов развиваются побочные эффекты в виде двигательных флуктуаций (феномен «изнашивания» дозы, феномен «включения – выключения») и лекарственных дискинезий (хореоформные дискинезии пика дозы, дистония конца дозы, двухфазная дискинезия и т.д.). Страх перед указанными осложнениями породил волну «леводофобии» как среди врачей, так и среди пациентов. С одной стороны, отказ от препаратов леводопы или их запоздалое назначение приводило к несомненному снижению качества жизни пациентов на ранних стадиях заболевания. С другой стороны, леводофобия явилась стимулом к более активному изучению механизма развития флуктуаций и дискинезий, а также поиску новых препаратов, способных полностью или частично заменить леводопу.

Многочисленными исследованиями было показано, что главным фактором развития моторных флуктуаций и дискинезий является прогрессирующая дегенерация нейронов черной субстанции. Вследствие уменьшения численности дофаминергических окончаний утрачивается их «буферная» функция – способность накапливать и стабильно высвобождать дофамин, образованный из леводопы. Таким образом, концентрация дофамина в базальных ганглиях начинает зависеть от колебаний уровня леводопы в плазме крови. Вскоре после приема очередной дозы она резко повышается, затем быстро падает. В результате стимуляция дофаминовых рецепторов становится нестабильной, что изменяет их чувствительность и функциональное состояние базальных ганглиев. Кроме длительности заболевания на выраженность моторных флуктуаций и дискинезий оказывает влияние то, как долго и в каком количестве применялась леводопа.

Таким образом, уже через 10 лет после внедрения препаратов леводопы возникла необходимость поиска новых лекарственных средств, действующих в обход погибающих нигро-стриарных нейронов, то есть непосредственно стимулирующих дофаминовые рецепторы. Такими препаратами, воспроизводящими эффект дофамина, стали агонисты дофаминовых рецепторов. Первоначально АДР были синтезированы в качестве дополнительного средства терапии развернутых стадий болезни Паркинсона и применялись в комбинации с препаратами леводопы. В дальнейшем были получены данные, свидетельствующие о достаточной эффективности этих препаратов при использовании в виде монотерапии на ранних стадиях заболевания.

Первыми агонистами дофаминовых рецепторов были производные эрготамина, в частности бромокриптин. Однако он существенно уступал леводопе по влиянию на основные симптомы паркинсонизма, кроме того, гораздо чаще приводил к развитию тошноты, рвоты, ортостатической гипотензии. При длительном приеме эрголиновых АДР были отмечены случаи развития фиброза клапанов сердца, легких и брюшинного пространства. В связи с этим встал вопрос о разработке новых препаратов, имеющих более высокое сродство к дофаминовым рецепторам и отличающихся лучшими показателями безопасности при длительном применении.

Появление неэрголиновых АДР, таких как прамипексол и ропинирол, позволило существенно пересмотреть тактику ведения пациентов с БП. У пациентов с развернутыми стадиями болезни, получающих препараты леводопы, добавление АДР позволило уменьшить дозу леводопы и, следовательно, снизить риск развития и выраженность моторных флуктуаций и дискинезий. В дальнейшем было показано, что данный класс препаратов при использовании в виде монотерапии

на начальных стадиях заболевания по эффективности не уступает препаратам леводопы и позволяет отсрочить их назначение.

К преимуществам АДР относятся:

- более длительный (по сравнению с леводопой) период полужизни и более стабильная стимуляция дофаминовых рецепторов;
- меньший риск развития моторных флуктуаций и дискинезий;
- высокая эффективность в отношении тремора;
- отсутствие конкуренции с пищевыми аминокислотами, что позволяет принимать препараты вне зависимости от приема пищи;
- отсутствие необходимости дальнейшего метаболизирования в центральной нервной системе;
- антидепрессивный эффект некоторых препаратов.

Прамипексол с 1997 г. одобрен к применению в США, а с 1998 г. – в большинстве европейских стран. В настоящее время среди всех используемых в мире АДР он является наиболее часто назначаемым при БП препаратом, как в виде монотерапии, так и в комбинации с препаратами леводопы. Прамипексол отличается высокой интенсивностью и селективностью воздействия на D2- и D3-подтипы дофаминовых рецепторов. Стимуляция D2-рецепторов базальных ганглиев обеспечивает эффект препарата в отношении двигательных проявлений заболевания, в то время как стимуляция D3-рецепторов лимбической системы уменьшает немоторные проявления, в том числе оказывает антидепрессивное действие [2, 3]. Клиническая эффективность прамипексола доказана в нескольких рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях как в России, так и за рубежом [4–10]. В настоящее время прамипексол является препаратом выбора для монотерапии пациентов моложе 70 лет с легкими и умеренными проявлениями БП, а также в качестве дополнения к препаратам леводопы на развернутых и поздних стадиях заболевания.

Неврология



В настоящее время прамипексол (Мирапекс®) является препаратом выбора для монотерапии пациентов моложе 70 лет с легкими и умеренными проявлениями болезни Паркинсона, а также в качестве дополнения к препаратам леводопы на развернутых и поздних стадиях заболевания.

Совершенствование терапии БП происходит путем не только синтеза новых действующих веществ, но и разработки новых лекарственных форм, изменения способа и скорости доставки действующего вещества. Основываясь на концепции постоянной дофаминергической стимуляции, в последние годы в практику внедряются пролонгированные формы АДР. Подобные формы препаратов позволяют обеспечить терапевтическую концентрацию лекарственных веществ в организме в течение достаточно длительного времени.

С 2007 г. исследуется новая форма прамипексола пролонгированного действия (ППД). В отличие от традиционной формы прамипексола с немедленным высвобождением (ПНВ), суточная доза которой разбивается на 3 приема, форма прамипексола пролонгированного действия предполагает однократный прием в течение суток. Активное действующее вещество в таблетках замедленного высвобождения то же, что и в стандартных, с периодом полужизни в плазме 8–12 часов. Различие состоит лишь в скорости высвобождения активного вещества, что обусловлено особой структурой таблетки. Она представляет собой полимерную матрицу-основу, в которой равномерно распределено активное вещество. При попадании в желудочно-кишечный тракт полимерная матрица набухает, превращаясь в гель, который равномерно высвобождает прамипексол в течение 24 часов. Так как прамипек-

сол хорошо растворяется в жидкой среде вне зависимости от уровня pH, препарат выделяется из матрицы на протяжении всего кишечника. Выделение активного вещества не зависит от секреции желудочного сока и моторики кишечника. Прием алкоголя также не влияет на матричную структуру и скорость высвобождения препарата [11, 12].

Главное преимущество пролонгированных препаратов – более стабильная концентрация в плазме на протяжении суток, что повышает эффективность лечения в ночное время и ранние утренние часы, упрощает схему приема и, соответственно, повышает приверженность пациентов к лечению. Помимо этого рассматривается возможность лучшей переносимости в связи с меньшим эффектом пиковой концентрации [12, 13].

В последние годы был проведен ряд исследований для подтверждения эквивалентности равных доз ПНВ и ППД, а также возможности перехода от одной формы к другой при сохранении эффективности препарата. Исследование перехода от одной формы к другой было проведено в нескольких европейских центрах [14]. Было рандомизировано 156 пациентов с БП, с длительностью заболевания не более 5 лет, имеющих 1–3-ю стадию заболевания по Хён – Яру. Все пациенты получали ПНВ в дозе не менее 1,5 мг в сутки. Рандомизация была проведена в соотношении 2:1. Первая группа пациентов одномоментно (начиная со следующего дня) переводилась на равнозначную дозу ППД, вторая группа продолжала получать традиционную форму препарата. В течение 4 недель доза должна была остаться неизменной, затем разрешалось ее скорректировать для достижения оптимального эффекта. Анализ проводился через 9 недель. Было показано, что обе формы препарата были равноценны по безопасности и переносимости, около 85% пациентов отмечали сохранение эффекта

при переходе, и дозировка препарата оставалась неизменной. В течение анализируемого периода в группе пациентов, получавших ППД, у 13,8% пациентов при переводе потребовалось повышение дозы принимаемого препарата и у 3,4% – ее снижение. В группе ПНВ эти показатели составили соответственно 12,2% и 2%. Таким образом, изменение дозировки не было связано с видом лекарственной формы. Исследованной полностью завершили 95,5% пациентов, из которых 84,5% были успешно переведены на ППД.

В Японии было проведено аналогичное 16-недельное исследование с участием 112 пациентов, которые одномоментно были переведены с ПНВ на ППД [15]. Переход считался успешным, если суммарная оценка по II и III частям Унифицированной шкалы оценки симптомов болезни Паркинсона (United Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) не ухудшалась более чем на 15% от начальной, а также если отсутствовали побочные эффекты, приводившие к отмене препарата. Исследование успешно завершили 83% пациентов. Данные исследования продемонстрировали, что переход с одной формы препарата на другую может осуществляться одномоментно без потери эффективности.

В мае 2007 г. стартовало крупное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование по изучению эффективности ППД у пациентов с ранней стадией БП [16–18]. Набор пациентов проводился в 94 центрах, в том числе и в России. Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова также принимала участие в этом проекте. Было рандомизировано 539 человек. Пациенты были разделены на 3 группы в соотношении 2:2:1 и получали соответственно ППД, ПНВ и плацебо. В течение 7 недель осуществлялось титрование дозы препарата, последующий период наблюдения составил 26 недель. Промежуточный анализ, в который вошли 259 человек, был проведен через 18 недель. Оценивали



Прамипексол пролонгированного действия имеет большое преимущество – однократный прием в течение суток. Особое строение таблетки, обеспечивающее постепенное высвобождение активного вещества из матрицы, позволяет поддерживать стабильную концентрацию препарата в крови в течение 24 часов.

суммарный балл по II и III частям шкалы UPDRS, а также оценку по шкале общего впечатления. У пациентов группы ППД суммарный балл по II и III частям шкалы UPDRS снизился на 7,4 балла, в группе ПНВ – на 7,5 баллов и в группе плацебо – на 2,7 балла. Было отмечено значительное улучшение по шкале общего впечатления пациента – 35,6%, 23,8% и 10% для групп ППД, ПНВ и плацебо соответственно; по шкале общего клинического впечатления врача – 37%, 48% и 16% соответственно. Частота и степень выраженности побочных явлений при приеме различных форм прамипексола были сходными. Окончательный анализ был проведен по прошествии 33 недель. У пациентов группы ППД суммарный балл по II и III частям шкалы UPDRS снизился на 8,2 балла, в группе ПНВ – на 8,7 балла, эти результаты достоверно отличались от результатов в группе плацебо, где изменение составило лишь 1,2 балла.

Одним из значимых преимуществ применения АДР, в том числе прамипексола, на ранних стадиях БП является возможность отсрочить назначение препаратов леводопы, не жертвуя при этом эффективностью терапии и качеством жизни пациентов [19]. В данном исследовании при ухудшении состояния пациентам было разрешено также принимать препараты леводопы. При окончательном анализе через 33 недели количество пациентов, вынужденных добавить к лечению препараты леводопы, в группе ППД составило 7%, ПНВ – 4,3%.

В группе плацебо 21,4% больных были вынуждены начать прием препаратов леводопы. Таким образом, в этом исследовании была установлена терапевтическая эквивалентность ПНВ и ППД. Эффективность обеих форм была выше, чем эффективность плацебо, как при промежуточном анализе через 18 недель, так и при окончательном анализе через 33 недели. Количество побочных эффектов в группах активного препарата превышало количество в группе плацебо, однако значительных различий между группами не было, то есть препараты прамипексола с немедленным и замедленным высвобождением обладали сходным профилем переносимости.

В этот же период было проведено исследование, посвященное изучению эффективности ППД у больных с развернутыми стадиями БП [20]. Набор больных проводился в 74 центрах во всем мире, в том числе в России. Было рандомизировано 518 пациентов с длительностью заболевания не менее 2 лет, имеющих 2–4-ю стадию БП по Хён – Яру. Все пациенты получали препараты леводопы, и на момент включения в исследование проводимая терапия не давала достаточного эффекта, что проявлялось моторными флуктуациями. Пациенты были разделены на 3 группы: в первой группе пациенты получали ППД, во второй – ПНВ и в третьей группе больные получали плацебо в комплексе с препаратами леводопы. В течение 7 недель проводилось титрование дозы препарата, затем в течение 26 недель продолжался период наблюдения. Промежуточный анализ был проведен через 18 недель, окончательный – на 33-й неделе. Оценивался суммарный балл по II и III частям шкалы UPDRS, а также время уменьшения периода выключения. Анализ на 18-й неделе продемонстрировал, что суммарный балл по II и III частям шкалы UPDRS в группе ППД уменьшился на 11 баллов, в группе ПНВ – на 12,8 балла и в группе плацебо – на 6,1 балла. Уменьшение времени

периода выключения в группах составило соответственно 2,1; 2,5 и 1,4 часа в день. Достоверные различия по изучаемым показателям были получены между группами плацебо и активных препаратов. Между группами терапии прамипексомом в виде двух различных форм достоверных различий получено не было. Таким образом, ППД значительно улучшал балл по шкале UPDRS, сокращал время периода выключения, при этом переносимость, частота и степень выраженности побочных явлений при применении лекарственных форм немедленного высвобождения и пролонгированного действия были сопоставимы.

Заключение

Новая форма прамипексола пролонгированного действия имеет большое преимущество – однократный прием в течение суток, что упрощает схему приема и повышает приверженность больных терапии. Важно то, что по эффективности и переносимости новая форма препарата не отличается от хорошо зарекомендовавшего себя прамипексола немедленного высвобождения. Переход с одной формы на другую проводится одновременно, начиная со следующего дня. Эффективность новой формы препарата была продемонстрирована в нескольких двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях при его применении как в виде монотерапии (на ранних стадиях БП), так и в сочетании с препаратами леводопы (на поздних стадиях) [10]. Несмотря на то что обе формы препарата имеют одинаковый период полувыведения из плазмы крови, особое строение таблетки, обеспечивающее постепенное высвобождение активного вещества из матрицы, позволяет поддерживать стабильную концентрацию препарата в крови в течение суток. Разработка пролонгированной формы препарата является еще одним шагом в реализации концепции постоянной дофаминергической стимуляции постсинаптических рецепторов при БП. ✨