

ПРАМИПЕКСОЛ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ В ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА: КЛИНИЧЕСКИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ

<https://doi.org/10.5281/zenodo.20096358>

Байханова .Д. Д

Ташкентский государственный медицинский университет.

Центр экстрапирамидных нарушений

В статье рассматриваются особенности клинической фармакологии прамипексола – синтетического незрголинового агониста дофаминовых рецепторов, оказывающего преимущественное влияние на D3-подтип D2-рецепторов, локализованных в стриатуме и лимбической системе. Описаны преимущества применения пролонгированной формы прамипексола на различных этапах болезни Паркинсона – от ранних проявлений до поздних стадий заболевания. Особое внимание уделено практическим вопросам использования препарата с замедленным высвобождением в повседневной неврологической практике.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, леводопа, прамипексол, дофаминергическая терапия, противопаркинсонические препараты.

Болезнь Паркинсона представляет собой хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, при котором возникает необходимость в длительной медикаментозной коррекции дефицита дофамина в структурах полосатого тела. Именно недостаточность дофаминергической передачи считается основным нейрохимическим механизмом развития большинства клинических симптомов заболевания.

Использование дофаминергических препаратов, прежде всего леводопы и агонистов дофаминовых рецепторов, позволяет на протяжении продолжительного времени эффективно уменьшать выраженность двигательных нарушений, поддерживать двигательную активность пациентов и их способность к самообслуживанию, а также, вероятно, положительно влиять на продолжительность жизни больных.

По мере прогрессирования болезни терапевтические схемы становятся более сложными вследствие увеличения количества назначаемых препаратов и частоты их приема. Это нередко приводит к снижению приверженности пациентов лечению, поскольку сложный режим терапии повышает вероятность пропуска доз или несоблюдения врачебных рекомендаций.

В связи с этим создание лекарственных форм противопаркинсонических средств с пролонгированным высвобождением имеет важное клиническое значение. Возможность однократного приема препарата в течение суток делает лечение более удобным для пациентов и способствует улучшению соблюдения терапии, что в дальнейшем повышает ее эффективность.

Дополнительным преимуществом пролонгированных форм является поддержание более стабильной концентрации действующего вещества в крови на протяжении суток. Это может обеспечивать лучшую переносимость препарата и более равномерный контроль симптомов болезни Паркинсона как в дневное, так и в ночное время.

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРАМИПЕКСОЛА

Прамипексол (Мирапекс) относится к группе синтетических неэрголиновых агонистов дофаминовых рецепторов и преимущественно воздействует на D3-подтип D2-рецепторов, расположенных в структурах стриатума и лимбической системы. С конца 1990-х годов препарат широко применяется в терапии болезни Паркинсона и в настоящее время считается одним из наиболее распространённых представителей агонистов дофаминовых рецепторов.

Результаты клинических исследований и накопленный практический опыт свидетельствуют о высокой эффективности прамипексола как на ранних, так и на поздних стадиях заболевания. На начальных этапах болезни препарат может использоваться в виде монотерапии либо сочетаться с ингибиторами МАО-В, амантадином или холинолитическими средствами. Такое лечение способствует уменьшению выраженности основных симптомов паркинсонизма и позволяет отсрочить назначение леводопы на несколько лет. Благодаря этому уменьшается вероятность формирования моторных осложнений, включая дискинезии и моторные флуктуации, характерные для продолжительного применения леводопы. Проспективные наблюдения показали, что даже спустя несколько лет после начала терапии частота дискинезий у пациентов, первоначально получавших прамипексол, оставалась ниже по сравнению с больными, начавшими лечение с леводопы.

При прогрессировании болезни и развитии более тяжёлых стадий прамипексол чаще применяется совместно с препаратами леводопы. Такое комбинированное лечение позволяет снизить суточную дозировку леводопы и уменьшить выраженность связанных с ней осложнений. Кроме того, использование прамипексола способствует коррекции моторных флуктуаций

и удлинению периода двигательной активности пациента, сокращая продолжительность эпизодов «выключения».

Клиническое действие прамипексола имеет ряд важных особенностей. У части пациентов с выраженным тремором покоя препарат способен значительно уменьшать дрожание, включая случаи недостаточной эффективности леводопы. Также многочисленные исследования подтверждают наличие у прамипексола антидепрессивного эффекта у пациентов с болезнью Паркинсона и умеренными депрессивными расстройствами. По выраженности этот эффект сопоставим с действием некоторых современных антидепрессантов, в частности селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

Дополнительно экспериментальные данные указывают на возможное нейропротекторное действие прамипексола. Предполагается, что данный эффект связан со снижением метаболической нагрузки на дофаминергические нейроны, антиоксидантной активностью препарата, стимуляцией нейротрофических процессов и подавлением механизмов апоптоза. Также прамипексол способен уменьшать эксайтотоксическое воздействие субталамического ядра на нейроны черной субстанции, что потенциально способствует замедлению нейродегенеративных процессов.

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ФОРМЫ ПРАМИПЕКСОЛА

Стандартная форма прамипексола с немедленным высвобождением характеризуется практически полной биодоступностью и быстрым всасыванием действующего вещества. Однако сравнительно короткий период полувыведения препарата, составляющий в среднем 8-12 часов, требует его приема три раза в сутки для поддержания стабильного терапевтического эффекта.

С целью повышения удобства терапии была разработана форма прамипексола с контролируемым длительным высвобождением – Мирапекс ПД, которая начала активно использоваться в США и странах Европы с 2009 года. Данная лекарственная форма предназначена для однократного приема в течение суток.

Препарат представляет собой матриксную таблетку, где действующее вещество равномерно распределено внутри специальной полимерной основы. После попадания в желудочно-кишечный тракт матрикс постепенно насыщается жидкостью и преобразуется в гелеобразную структуру, обеспечивающую медленное и равномерное высвобождение прамипексола на протяжении 24 часов. Благодаря высокой растворимости действующего

вещества процесс его всасывания происходит по всему кишечнику и практически не зависит от кислотности среды, характера питания, скорости эвакуации содержимого желудка или моторики кишечника.

При создании пролонгированной формы была предусмотрена возможность быстрого перевода пациентов с традиционной схемы лечения на новую без сложной коррекции терапии. Клинические данные свидетельствуют о том, что одинаковые суточные дозировки прамипексола с немедленным и пролонгированным высвобождением обеспечивают сопоставимый противопаркинсонический эффект, несмотря на различия в скорости высвобождения активного вещества.

Следует отметить, что обе лекарственные формы содержат одно и то же действующее вещество и обладают идентичным рецепторным профилем. Основное отличие заключается лишь в характере поступления препарата в кровь. Контролируемое высвобождение позволяет дольше поддерживать стабильную терапевтическую концентрацию прамипексола, что может способствовать более равномерному контролю симптомов заболевания.

Результаты клинических исследований подтвердили терапевтическую эквивалентность двух форм препарата. В исследовании O. Rascol и соавторов было показано, что при одномоментном переводе пациентов с обычной формы прамипексола на пролонгированную сохранение клинического эффекта наблюдалось у большинства больных. При этом у ряда пациентов отмечалась тенденция к дополнительному улучшению состояния, включая снижение показателей по шкале UPDRS и повышение общей оценки эффективности лечения. Частота побочных реакций между двумя схемами терапии существенно не различалась. В отдельных случаях возникала необходимость в незначительной коррекции дозировки после перехода на пролонгированную форму.

Аналогичные результаты были получены и в японских исследованиях, где успешный перевод на препарат с длительным высвобождением был достигнут у подавляющего большинства пациентов. Кроме сохранения эффективности терапии, исследователи также отмечали тенденцию к более выраженному клиническому улучшению при использовании той же суточной дозы препарата.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ФОРМЫ ПРАМИПЕКСОЛА НА РАЗВЕРНУТЫХ И ПОЗДНИХ СТАДИЯХ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Одним из наиболее значимых исследований эффективности прамипексола с пролонгированным высвобождением у пациентов с развернутой стадией болезни Паркинсона стала работа A. Schapira и

соавторов. В исследовании приняли участие 517 пациентов со средней продолжительностью заболевания около шести лет, ежедневно получавших приблизительно 600 мг леводопы.

Участники были распределены на три группы: первая получала стандартную форму прамипексола, вторая – препарат с длительным высвобождением, а третья – плацебо. Результаты показали, что применение пролонгированной формы сопровождалось выраженным уменьшением симптомов заболевания. В частности, наблюдалось снижение показателей по II и III разделам шкалы UPDRS, а также сокращение продолжительности периодов «выключения» в течение суток.

При сравнении пролонгированной и традиционной форм прамипексола существенных различий по эффективности выявлено не было. Обе лекарственные формы демонстрировали сопоставимое влияние на уменьшение моторных осложнений и продолжительность периодов двигательной активности пациентов. Кроме того, профиль побочных эффектов оказался практически одинаковым, хотя при использовании пролонгированной формы реже отмечались такие нежелательные реакции, как тошнота и головокружение.

Полученные данные свидетельствуют о том, что прамипексол с контролируемым высвобождением может быть столь же эффективным средством коррекции моторных и немоторных флуктуаций, как и препарат с немедленным высвобождением. При этом однократный режим приема способствует лучшей приверженности пациентов терапии, что потенциально обеспечивает более стабильный контроль симптомов болезни Паркинсона.

Тем не менее вопрос долгосрочной безопасности пролонгированной формы остается предметом дальнейшего изучения. В частности, пока недостаточно данных о том, насколько часто при длительном применении могут развиваться такие осложнения, как периферические отеки и импульсивно-компульсивные расстройства, которые способны ограничивать продолжительность терапии данным препаратом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРАМИПЕКСОЛА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Прамипексол с контролируемым высвобождением (Мирапекс ПД) применяется по тем же основным показаниям, что и стандартная форма препарата. На ранних стадиях болезни Паркинсона его назначают для отсрочки начала терапии леводопой либо уменьшения необходимости быстрого повышения ее дозировок. На более поздних этапах заболевания

препарат используется для коррекции моторных и немоторных флуктуаций, а также дискинезий. Независимо от стадии болезни прамипексол может применяться для уменьшения тремора покоя и коррекции депрессивных проявлений.

У пациентов, ранее не получавших агонисты дофаминовых рецепторов, лечение начинают постепенно, используя схему медленного титрования дозы. Такой подход позволяет снизить вероятность побочных реакций и улучшить переносимость терапии. Пролонгированная форма препарата выпускается в нескольких дозировках, что обеспечивает возможность индивидуального подбора лечения. Терапию обычно начинают с минимальной дозы один раз в сутки, после чего дозировку постепенно увеличивают с интервалом около недели до достижения оптимального клинического эффекта. Поддерживающая доза может значительно варьировать в зависимости от стадии заболевания и особенностей пациента, однако наиболее часто используется суточная доза 3 мг.

Препарат рекомендуется принимать ежедневно примерно в одно и то же время. Для пациентов с ранними стадиями болезни более удобным часто оказывается утренний прием. Прием пищи не оказывает существенного влияния на эффективность терапии, хотя жирная пища может несколько усиливать всасывание действующего вещества.

Если прамипексол назначается пациенту, уже получающему леводопу, возможно постепенное уменьшение дозы последней, особенно при наличии моторных осложнений или признаков избыточной дофаминергической стимуляции. Практические наблюдения показывают, что после добавления прамипексола у значительной части пациентов удается уменьшить потребность в леводопе, особенно на ранних стадиях болезни. Однако при выраженном прогрессировании заболевания необходимость в более высоких дозах леводопы со временем может вновь возрасть.

Переход с традиционной формы прамипексола на пролонгированную обычно проводится одномоментно по принципу эквивалентности доз. В большинстве случаев такая замена переносится хорошо и не сопровождается ухудшением состояния пациента. Вместе с тем у некоторых больных может потребоваться дополнительная коррекция дозировки. Следует учитывать, что часть пациентов субъективно предпочитает препарат немедленного высвобождения из-за более быстрого наступления эффекта, тогда как пролонгированная форма обеспечивает более стабильную концентрацию препарата и потенциально лучше переносится.

Побочные эффекты пролонгированной формы прамипексола в целом соответствуют нежелательным реакциям стандартного препарата. Резкая отмена терапии не рекомендуется, поэтому снижение дозировки должно проводиться постепенно. При наличии печеночной недостаточности коррекция дозы обычно не требуется, а при умеренных нарушениях функции почек применение препарата также возможно без существенного изменения схемы лечения.

Отдельного внимания заслуживает вопрос замены одного агониста дофаминовых рецепторов другим. Такая необходимость возникает преимущественно при недостаточной эффективности терапии либо плохой переносимости препарата. В современной практике наиболее часто используется быстрый способ переключения – одномоментная замена одного препарата эквивалентной дозой другого, что позволяет избежать временного ухудшения симптомов заболевания. При этом необходимо учитывать индивидуальную чувствительность пациентов к различным препаратам данной группы и поддерживать постоянный контроль за состоянием больного после смены терапии.

Главным преимуществом прамипексола с длительным высвобождением считается возможность его однократного приема в сутки. Это делает лечение более удобным для пациентов, улучшает соблюдение режима терапии, расширяет возможности индивидуального подбора лечения и способствует более стабильному контролю симптомов болезни Паркинсона в течение суток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прамипексол является одним из наиболее эффективных агонистов дофаминовых рецепторов, широко применяемых в терапии болезни Паркинсона. Результаты клинических исследований подтверждают его высокую эффективность как на ранних, так и на развернутых стадиях заболевания. Назначение прамипексола на ранних этапах болезни позволяет отсрочить применение леводопы и тем самым снизить риск развития моторных флуктуаций и дискинезий. На поздних стадиях заболевания препарат эффективно используется в комбинации с леводопой, способствуя уменьшению выраженности двигательных осложнений и улучшению контроля симптомов заболевания.

Особое значение в современной терапии болезни Паркинсона имеет пролонгированная форма прамипексола (Мирапекс ПД), обеспечивающая стабильное высвобождение действующего вещества в течение суток. Возможность однократного приема препарата значительно повышает

удобство лечения и приверженность пациентов терапии. Поддержание стабильной концентрации препарата в крови способствует более равномерному контролю моторных и немоторных симптомов заболевания на протяжении суток.

Клинические исследования показали терапевтическую эквивалентность пролонгированной и стандартной форм прамипексола. При этом пролонгированная форма характеризуется хорошей переносимостью и сопоставимым профилем безопасности. У части пациентов отмечено снижение частоты таких побочных эффектов, как тошнота и головокружение. Кроме того, применение препарата с длительным высвобождением позволяет улучшить качество жизни пациентов за счет упрощения схемы лечения и повышения эффективности контроля симптомов болезни Паркинсона.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Levin O.S. Pramipexol in the treatment of Parkinson's disease: practical aspects of extended-release formulation application // *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i nevrologii*. – 2013. – № 2. – С. 25–29.
2. Chwieduk C.M., Curran M.P. Pramipexole extended release in Parkinson's disease // *CNS Drugs*. – 2010. – Vol. 24. – P. 327–336.
3. Jenner P., Könen-Bergmann M., Schepers C., Haertter S. Pharmacokinetics of a once-daily extended-release formulation of pramipexole in healthy male volunteers: three studies // *Clinical Therapeutics*. – 2009. – Vol. 31, № 11. – P. 2698–2711.
4. Schapira A., Barone P., Hauser R.A. et al. Efficacy and safety of pramipexole extended-release for advanced Parkinson's disease // *Movement Disorders*. – 2009. – Congress Abstracts.
5. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. – М.: МЕДпресс, 1999.
6. Левин О.С., Фёдорова Н.В., Смоленцева И.Г. Агонисты дофаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона // *РМЖ*. – 2000. – № 15–16. – С. 643–646.
7. Левин О.С., Фёдорова Н.В. Болезнь Паркинсона. – М., 2006.
8. Яхно Н.Н., Нодель М.Р., Фёдорова Н.В. и др. Эффективность и переносимость прамипексола при продолжительной терапии у пациентов с болезнью Паркинсона // *Неврологический журнал*. – 2004. – № 3. – С. 25–30.

9. Grosset K.A., Bone I., Grosset D.G. Suboptimal Medication Adherence in Parkinson's Disease // *Movement Disorders*. – 2005. – Vol. 20, № 11. – P. 1502-1507.
10. Kvernmo T., Härtter S., Bürger E. A Review of the Receptor-Binding and Pharmacokinetic Properties of Dopamine Agonists // *Clinical Therapeutics*. – 2006. – Vol. 28. – P. 1065-1078.
11. Mizuno Y., Yamamoto M., Kuno S. et al. Efficacy of Pramipexole Extended Release and Switching From Immediate Release to Extended Release in Japanese Advanced Parkinson's Disease Patients // XVIII WFN World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders. – Miami Beach, 2009.
12. Poewe W., Barone P., Hauser R.A. et al. Pramipexole extended-release is effective in early Parkinson's disease // *Movement Disorders*. – 2009. – Vol. 24 (Suppl. 1). – P. S273.