

Роль агонистов дофаминовых рецепторов в комплексной терапии болезни Паркинсона

И.Н. Карабань, Н.В. Карасевич

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

Резюме. В статье представлены результаты комплексного клинико-нейрофизиологического и нейропсихологического обследования больных болезнью Паркинсона (БП) после курсового применения препарата прамипексол. В исследование были включены 54 больных среднего и пожилого возраста (29 мужчин и 25 женщин) с клинически достоверным диагнозом БП. Терапия прамипексолом позволяет эффективно решать многие сложные вопросы лечения путем коррекции широкого спектра не только двигательных, но и немоторных симптомов заболевания (когнитивные функции, эмоционально-тревожные симптомы, нарушения сна). Применение препарата значительно расширяет возможности противопаркинсонической терапии как на ранней, так и на поздней стадиях БП, существенно улучшая качество жизни пациентов как за счет стойкого уменьшения основных симптомов паркинсонизма, так и за счет влияния на симптомы, относительно резистентные к препаратам леводопы, такие как тремор и психоэмоциональные нарушения.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, средний и пожилой возраст, когнитивные функции, противопаркинсоническая терапия, прамипексол.

Болезнь Паркинсона (БП) — одно из самых частых дегенеративных заболеваний головного мозга, неуклонно ведущее к инвалидизации больных как за счет двигательных симптомов, так и широкого спектра немоторных проявлений. Несмотря на значительное расширение представлений о механизмах, распространенности и последовательности развития нейродегенеративного процесса при БП, многолетняя практика подтверждает ведущую роль нейротрансмиттерного дисбаланса в генезе основных клинических симптомов заболевания [1, 2, 3, 4, 5].

При этом известно, что нейрохимические нарушения при БП характеризуются снижением уровня дофамина и повышением активности холинергических и глутаматергических систем. Следовательно, коррекция этого дисбаланса является стратегической целью фармакотерапии БП [3, 5].

В настоящее время существуют пять основных групп препаратов, оказывающих влияние на дофаминергические системы головного мозга: препараты леводопы, агонисты дофаминовых рецепторов (АДР), ингибиторы МАО-В, блокаторы глутаматных рецепторов, холиноблокаторы.

Препараты леводопы на сегодняшний день являются наиболее эффективным средством лечения БП — «золотым стандартом» терапии. Использование их в клинической практике позволило более чем в 2 раза увеличить продолжительность жизни больных. Однако, несмотря на выраженный симптоматический эффект, через несколько лет от начала заболевания у большинства пациентов развиваются побочные эффекты в виде двигательных флюктуаций и лекарственных дискинезий. В связи с этим лекарственные средства, действующие «в обход» дегенерирующих нигро-стриатных нейронов, то есть непосредственно стимулирующие дофаминовые рецепторы, являются патогенетически значимыми в комплексной лекарственной терапии БП [3, 5].

Появление неэрголиновых агонистов дофаминовых рецепторов, таких как прамипексол, позволило существенно пересмотреть тактику ведения пациентов с БП [6, 7, 8]. Так, у пациентов с развернутыми стадиями болезни, получавших препараты леводопы, добавление АДР позволило уменьшить дозу леводопы и, следовательно, снизить риск развития и выраженности моторных флюктуаций и дискинезий. В дальнейшем было показано, что данный класс препаратов при использовании в виде монотерапии на на-

чальных стадиях заболевания по эффективности не уступает препаратам леводопы и позволяет отсрочить их назначение [9, 10].

К преимуществам АДР относятся [11, 12]:

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

В настоящее время среди всех используемых в мире АДР наиболее часто назначаемым при БП препаратом как в виде монотерапии, так и в комбинации с препаратами леводопы является прамипексол [14, 15]. Он 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 [21].

Прамипексол с 1997 года одобрен к применению в США, а с 1998 года — в Евросоюзе [13]. Клиническая эффективность прамипексола доказана в нескольких рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях [9, 11]. Сегодня 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 [16-18].

Следует отметить, что прежний опыт применения прамипексола подтверждает положительное влияние препарата на широкий спектр моторных и немоторных симптомов у пациентов с БП [19, 20].

Было проведено исследование, цель которого состояла в оценке эффективности применения первого отечественного АДР прамипексола (Прамипекса) у пациентов с болезнью Паркинсона на разных стадиях клинического течения заболевания.

Материалы и методы исследования

Комплексное клиничко-нейрофизиологическое и нейропсихологическое обследование больных БП проводилось до и после курсового применения Прамипекса. В исследование были включены 54 больных среднего и пожилого возраста (29 мужчин и 25 женщин) с клинически достоверным диагнозом БП (согласно критериям банка головного мозга Общества БП Великобритании; A. Hughes, 1992). Возраст пациентов был от 41 до 76 лет (в среднем 58,5±6,7 лет); при этом 20% из них были старше 70 лет (табл. 1). Оценка по шкале Хен и Яра колебалась от 1-й до 4-й стадии и в среднем составила 2,5±1,4. Обязательным условием включения пациентов в исследование было наличие у них тремора покоя в клинической структуре акинетико-ригидного синдрома паркинсонизма. Критериями исключения явились: вторичный паркинсонизм (так называемый «паркинсонизм-плюс» на фоне МСА), наличие выраженных когнитивных нарушений с оценкой по MMSE менее 25 баллов, различные психотические нарушения в анамнезе, тяжелая депрессия, требующая назначения антидепрессантов, выраженные побочные явления во время титрования дозировок прамипексола, наличие тяжелых соматических заболеваний.

Препараты леводопы в средней дозе 358±145 мг/сут. принимали 66% пациентов. Моторные флюктуации были отмечены у 62% больных, у 54% — дискинезии.

Курсовое лечение прамипексомом было проведено в условиях стационара Центра паркинсонизма ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины» (г. Киев) в течение 25 дней. Прамипексол назначался в режиме медленного титрования дозы в качестве монотерапии или в комбинации с другими противопаркинсоническими препаратами (леводопасодержащие, амантадин, ингибиторы MAO-B). Средняя суточная доза прамипексола составляла 2,5±0,81 мг/сут. Для общей оценки эффективности пра-

Таблица 1 Контингент пациентов с БП, включенных в исследование

Возраст, годы	Длительность БП, лет	Стадия БП по Хен/Яру	Длительность приема леводопы, годы	Суточная доза леводопы, мг
58,5±6,7	7,2±2,3	2,5±1,4	4,3±2,8	358± 145

мипексола применялась шкала общего клинического впечатления (CGI). Для оценки динамики двигательных нарушений использовалась «Унифицированная шкала оценки БП» (UPDRS). Оценка моторных флюктуаций проводилась по пункту 39 IV части UPDRS, а дискинезий — по пункту 33 IV части UPDRS. Анализ выраженности различных вариантов дрожательного гиперкинеза проводился по 20 и 21 пунктам шкалы UPDRS. Для изучения влияния лечения на эмоциональные нарушения применялись опросник депрессии Бека и шкала оценки тревоги Спилбергера-Ханина. До и после лечения оценивали мнестические функции с помощью I раздела UPDRS, шкалы MMSE, теста запоминания 10 слов (А.Р. Лурия). Использовали также батарею тестов на лобную дисфункцию (БТЛД) как более чувствительный тест в отношении отдельных когнитивных нарушений, таких как концептуализация, беглость речи, динамический праксис. Определяли время простой сенсомоторной реакции и моторный темп (в мс) посредством компьютерной программы, как интервал между моментом предъявления зрительного сигнала на мониторе и моментом нажатия пациентом клавиши в ответ на сигнал.

Базисная терапия у пациентов с БП оставалась стабильной на фоне всего периода приема прамипексола. 12 больных продолжили прием прамипексола в установленной дозе в амбулаторных условиях; при этом клиническая оценка динамики основных симптомов проводилась при повторных визитах пациентов в режиме диспансерного наблюдения. Запись интегральной ЭЭГ проводили с помощью универсальной компьютерной системы «Нейроком» (ХАИ-Медика, г. Харьков) от обоих полушарий мозга монополярно по системе 10–20. У 29 больных болезнью Паркинсона регистрировали вызванный потенциал Р300, являющийся нейрофизиологическим компонентом когнитивных функций. Нарушения сна у больных БП оценивали с помощью шкалы Эпфорта.

Помимо прочего, о безопасности применения препарата в ходе клинического исследования эффективности лечения судили также по результатам общеклинического обследования.

Статистический анализ полученных данных проведен с помощью компьютерных программ «STATISTICA 7,0 for Windows».

Результаты и их обсуждение

Согласно результатам проведенного исследования, на фоне лечения прамипексомом отмечена достоверная положительная динамика со стороны ряда показателей моторных и немоторных симптомов у больных БП.

При включении в исследование у 6% пациентов тремор был незначительным, у 38% — умеренным, у 30% — выраженным, у 26% — резко выраженным. Динамика тремора на фоне лечения прамипексомом представлена в табл. 2. К концу исследования выраженность тремора покоя уменьшилась в среднем на 52%, постурального тремора — на 39% ($p < 0,05$). Параллельно уменьшилась выраженность флюктуаций и дискинезий.

При монотерапии прамипексомом у пациентов с первично установленным диагнозом БП препарат назначался в дозе 0,75–1,5 мг/сут. Отмечено значительное улучшение повседневной активности (II часть UPDRS) — и общего моторного балла (UPDRS-III) на 34% и 29% соответственно, что наблюдалось ко 2-й неделе от начала лечения. У пациентов, получавших стабильную дозу леводопа-содержащих препаратов, выявлялось улучшение дневной активности на 37% (UPDRS-II) и общей моторики на 23% ($p < 0,05$).

По показателю CGI хороший эффект отметили 42% больных, умеренный — 54%.

Прамипексол в большей степени влиял на выраженность гипокинезии, ригидности, а особенно на тремор (табл. 3). Следует особо отметить факт значительного уменьшения под влиянием курсового лечения Прамипексомом выраженности леводопа-индуцированных флюктуаций ($1,2 \pm 0,4$ до лечения, $0,8 \pm 0,2$ после

Таблица 2 Выраженность основных симптомов БП у больных до и после приема препарата прамипексол

Выраженность симптомов по шкале UPDRS, баллы	До лечения	После лечения	% улучшения
Тремор	9,4±3,5	6,6±2,9*	29
Тремор покоя	6,7±2,9	5,1±3,5*	52
Тремор постуральный	2,6±1,3	2,0±1,1*	39
Ригидность	10,7±2,1	7,6±1,6*	28
Гипокинезия	1,2±0,6	0,5±0,5*	58
Постуральная нестабильность	1,1±0,5	0,7±0,4	37
Леводопа-индуцированные:*			
- флюктуации	1,2±0,4	0,8±0,2**	
- дискинезии	0,9±0,2	0,4±0,1*	

Примечания: * — различия статистически достоверны при $p < 0,05$; ** — различия статистически достоверны при $p < 0,01$

лечения) и дискинезий ($0,9 \pm 0,2$ и $0,4 \pm 0,1$ соответственно) при $p < 0,05$.

Эффективность прамипексола не зависела от длительности заболевания и возраста больных. Улучшение клинически выраженных симптомов БП начинало наблюдаться у пациентов при достижении дозы препарата $0,75-1,0$ мг/сут. Более того, установлено положительное влияние прамипексола не только на двигательные, но и на нейропсихологические и аффективные нарушения; выявлено достоверное уменьшение выраженности эмоционально-тревожных расстройств, что в целом значительно улучшало качество повседневной жизни больных (табл. 3).

Так, при изучении влияния прамипексола на временные параметры когнитивной организации управления произвольными движениями получены статистически значимые результаты ($p < 0,05$) в форме укорочения времени простой зрительной, а также времени сложной зрительной и слуховой сенсомоторных реакций (табл. 4).

Анализ динамики когнитивных показателей в подгруппах пациентов с различной степенью тяжести БП выявил существенные различия в эффективности терапии. Поло-

жительная динамика была характерна для пациентов, получающих препараты леводопы, с развитием двигательных флюктуаций. В общей группе пациентов влияние прамипексола на регуляцию нейродинамических процессов психической деятельности проявлялось в улучшении внимания, умственной работоспособности, уменьшении затруднений при выполнении нейропсихологических тестов.

На фоне проводимой терапии у 93% пациентов улучшилось качество сна. Согласно данным шкалы Эпфорта прамипексол влиял на нарушения засыпания ($64,2\%$ и $48,2\%$ соответственно, до и после лечения) и сокращал количество ночных пробуждений ($78,3\%$ и $59,2\%$ соответственно). Анализ влияния терапии на другие показатели шкалы оценки сна также выявил положительную динамику в виде общего улучшения качества сна, уменьшения тяжести утренней дистонии, ощущений «беспокойства» в конечностях, никтурии, уменьшения выраженности болевых ощущений в ночной период ($p < 0,05$).

Регистрация у обследованных больных БП вызванного потенциала Р300, который считается нейрофизиологическим коррелятом когнитивных функций, показала положительную динамику временных показателей. Следует подчеркнуть, что у пациентов с БП латентный период Р300 характеризовался большей продолжительностью по сравнению с клинически здоровыми людьми соответствующего возраста [19] и составляла $372,5 \pm 8,5$ и $321,1 \pm 9,6$ мс соответственно. Курсовое лечение препаратом прамипексол приводило к уменьшению продолжительности латентности Р300 на $27,2 \pm 3,9$ мс, что было более выражено у пациентов со значительными отклонениями латентного периода потенциала Р300 от нормы (сдвиг показателя под влиянием лечения на $49,3$ мс), $p < 0,05$ и $0,01$ (табл. 5).

Таблица 3 Динамика показателей психо-эмоциональных функций у больных БП на фоне лечения препаратом прамипексол

Показатели отдельных шкал	До лечения	После лечения
Шкала лобной дисфункции (БТЛД)	$15,1 \pm 0,4$	$17,8 \pm 1,1^{**}$
Запоминание 10 слов (тест Лурия): - кратковременная память - долговременная память	$30,2 \pm 1,3$ $32,8 \pm 1,5$	$36,4 \pm 1,1^{**}$ $40,2 \pm 2,8^*$
Шкала тревожности Спилбергера-Ханина: - личностная тревожность (ЛТ) - ситуационная тревожность (СТ)	$52,3 \pm 1,38$ $47,8 \pm 1,7$	$46 \pm 2,1$ $43,3 \pm 1,4$

Примечания: * – различия статистически достоверны при $p < 0,05$; ** – различия статистически достоверны при $p < 0,01$

Таблица 4 Показатели двигательных нарушений у больных БП на фоне лечения препаратом прамипексол

Клинические показатели	До лечения	После лечения
Шкала UPDRS, баллы: - I часть (мышление, настроение) - II часть (дневная активность) - III часть (моторика) - суммарный моторный балл	$1,7 \pm 0,28$ $24,8 \pm 2,4$ $37,9 \pm 1,8$ $42,2 \pm 4,5$	$1,5 \pm 0,8$ $19,1 \pm 2,2^*$ $28,2 \pm 2,4^*$ $35,1 \pm 2,8$
Моторный темп (МТ), мс	$723,7 \pm 19,8$	$651 \pm 18,4^*$
Сенсомоторная реакция, мс	$407 \pm 10,9$	$366,4 \pm 11,7^*$

Примечание: * – различия статистически достоверны при $p < 0,05$

Таблица 5 Изменение латентного периода потенциала Р300 у больных БП на фоне курсового лечения прамипексомом

Группы больных	Латентный период Р300, мс	Изменение показателя, Δ
Вся группа больных: - до лечения - после лечения	$372,5 \pm 8,5$ $345,3 \pm 7,0^{**}$	27,2
Группа больных с выраженными отклонениями от нормы: - до лечения - после лечения	$407,3 \pm 14,2$ $358,0 \pm 12,1^*$	49,3

Примечания: * – различия статистически достоверны при $p < 0,05$; ** – различия статистически достоверны при $p < 0,01$.

Выводы

Таким образом, обобщая опыт применения агонистов дофаминовых рецепторов у больных БП, следует отметить, что терапия прамипексолом дигидрохлоридом позволяет эффективно решать многие сложные вопросы лечения путем коррекции широкого спектра не только двигательных, но и немоторных симптомов заболевания (когнитивные функции, эмоционально-тревожные симптомы, нарушения сна).

Предиктором эффективности прамипексола можно считать исходную выраженность тремора покоя в сочетании с нарушением фона настроения. Не влияли на эффективность прамипексола такие факторы, как возраст, длительность заболевания, тяжесть двигательного дефекта, выраженность аффективных и когнитивных нарушений, доза леводопы. Проведенные исследования дают основание отдельно отметить, что у лиц старше 70 лет показатели эффективности прамипексола не отличались от таковых у более молодых пациентов.

В целом, показана хорошая переносимость прамипексола. Нежелательные побочные явления (тошнота, рвота, отеки, дневная сонливость) в общей сложности были отмечены у 12% пациентов, но в большинстве случаев носили преходящий и умеренный характер, быстро нивелировались на фоне сопутствующего назначения домперидона и не являлись причиной для прекращения приема препарата в будущем. Частота побочных эффектов проводимого лечения на этапе титрования дозы не зависела от возраста и у пациентов старше 70 лет была аналогичной таковой у более молодых больных.

Применение прамипексола значительно расширяет возможности противопаркинсонической терапии как на ранней, так и на поздней стадиях БП, существенно улучшая качество жизни пациентов как за счет стойкого уменьшения основных симптомов паркинсонизма, так и за счет влияния на симптомы, относительно резистентные к препаратам леводопы, такие как тремор и психоэмоциональные нарушения.

Список использованной литературы

1. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М.: МЕДпресс, 1999.— 416 с.
2. Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению (ред. В.Н. Шток, И.А. Иванова-Смоленская, О.С. Левин). М.: МЕДпресс-информ., 2002.— С. 87-124.
3. Крыжановский Г.Н., Карабань И.Н., Магаева С.В., Кучеряну В.Г., Карабань Н.В. Болезнь Паркинсона (этиология, клиника, диагностика, лечение, профилактика)

М.: «Медицина», 2002.— 335 с.

4. Литвиненко И.В. Болезнь Паркинсона.— М.: Миклош, 2006.— 216 с.
5. The Scientific and Clinical Bases for the Treatment of Parkinson's disease (2009) / Eds.: C.W. Olanow, M.B. Stern, K. Sethi // *Neurology*.— 2009.— Vol. 72, № 21, suppl. 4.— S. 9-S55.
6. Федорова Н.В., Кулуа Т.К. Опыт применения прамипексола в лечении болезни Паркинсона. // *Consilium Medicum*.— 2007.— № 2.— С. 103-107.
7. Reichmann H., Brecht H.M., Koster J. et al. Pramipexole in routine clinical practice: a prospective observational trial in Parkinson's disease. // *CNS Drugs*.— 2003.— Vol. 17, № 13.— P. 965-973.
8. Korczyn A.D., Gurevich T. Parkinson's disease: before the motor symptoms and beyond. // *J. Neurol. Sci*.— 2010.— Vol. 289.— P. 2-6.
9. Parkinson's Study Group CCI Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease. // *Arch. Neurol*.— 2009.— Vol. 66 (5).— P. 563-570.
10. Hauser R.A., Auinger P. Parkinson Study Group. Determination of minimal clinically important change in early and advanced Parkinson disease. // *Mov. Disord*.— 2011.— Vol. 26.— P. 813-818.
11. Parkinson's Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial. // *JAMA*.— 2000.— Vol. 284, № 15.— P. 1931-1938.
12. Chen J. Optimizing use of a dopamine agonists in Parkinson disease. // *Pharmacy Times*.— 2007.— Vol. 73.— P. 111-121.
13. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on the therapeutic management of Parkinson's disease. / Eds.: J. Ferreira, R. Katzenschlager, B. Bloem et al. // *European Journal of Neurology*.— 2013.— Vol. 20.— P. 5-15.
14. Oertel W.H., Berardelli A., Bloem B. et al. Late (complicated) Parkinson's disease. / In: *European Handbook of Neurological Management*. Eds.: N.E. Gilhus, M. Barnes, M. Brainin.— Oxford, 2011.— Vol. 1.— P. 237-267.
15. Oertel W.H., Berardelli A., Bloem B. et al. Early (uncomplicated) Parkinson's disease. / In: *European Handbook of Neurological Management*. Eds.: N.E. Gilhus, M. Barnes, M. Brainin.— Oxford, 2011.— Vol. 1.— P. 217-236.
16. Zesiewicz T.A., Sullivan K.L., Arnulf I. et al. Practice parameter: treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. // *Neurology*.— 2010.— Vol. 74.— P. 924-931.
17. Иллариошкин С.Н. Этиология болезни Паркинсона: новые представления и новые вызовы. / В кн.: «Болезнь Паркинсона и расстройства движений». Руководство для врачей.— Москва, 2014.— С. 5-13.
18. Левин О.С. Можно ли предупредить болезнь Паркинсона? / В кн.: «Болезнь Паркинсона и расстройства движений». Руководство для врачей.— Москва, 2014.— С. 235-237.
19. Карабань И.Н., Е.П. Луханина, Н.В. Карасевич, В.В. Гаркавенко, А.В. Гудзенко, Н.М. Березецкая. Роль ноотропных препаратов (энцефабол) в комплексной патогенетической терапии болезни Паркинсона // *Укр. вісник психоневрології*.— Том 15, вип. 1 (50) 2007.— С. 112-118.
20. Карабань И.Н., Карасевич Н.В., Карабань Н.В. Агонист дофаминовых рецепторов прамипексол: от исследований до клинического применения в лечении болезни Паркинсона. // *Здоров'я України. Неврологія, психіатрія, психотерапія*.— 2010.— № 3 (14).— С.14-17.
21. Lemke M.R., Brecht H.M., Koester J., Reichmann H. Effects of the dopamine agonist pramipexole on depression, anhedonia and motor functioning in Parkinson's disease. // *J. Neurol. Sci*.— 2006.— Vol. 248, № 1-2.— P. 266-270.

Надійшла до редакції 25.06.2015 р.