ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ прамипексола в лечении первичного синдрома беспокойных ног

Синдром беспокойных ног (СБН) характеризуется непреодолимым желанием осуществлять движение конечностями, которое, как правило, связано с неприятными сенсомоторными ощущениями в ногах по типу ползанья мурашек, жжения или зуда и проявляется в покое чаще в вечернее и ночное время. Данные нарушения создают дискомфорт для человека, нарушая сон, и негативно влияют на повседневную активность. Согласно данным проведенных исследований, прамипексол, агонист дофаминовых рецепторов D_2/D_3, рекомендован как препарат первой линии в терапии двигательных расстройств при болезни Паркинсона (БП) и СБН. Wei Zhang et al. в статье «Efficacy and tolerability of pramipexole for the treatment of primary restless leg syndrome: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials», опубликованной в журнале *Neuropsychiatric Disease and Treatment* (2013; 9: 1035-1043), представили метаанализ, в котором подытожили результаты доступных исследований по эффективности и переносимости прамипексола в лечении первичного СБН.

Синдром беспокойных ног подразделяют на первичный (идиопатический) и вторичный. В случае первичного СБН никаких определенных патогенных факторов не обнаружено. Основными причинами вторичного (симптоматического) СБН могут быть беременность, конечная стадия уремии, дефицит железа, анемия и БП. Частота СБН у взрослых составляет 2,2-7,9%, первичного СБН – 1,9-4,6%.

В данный метаанализ были включены исследования, соответствовавшие следующим критериям:

- двойные слепые рандомизированные контролируемые плацебо испытания;
- возраст участников > 18 лет;
- соответствие пациентов основным диагностическим критериям Международной группы по изучению синдрома беспокойных ног (IRLSSG) с оценкой ≥ 15 баллов по шкале, разработанной IRLSSG (IRLS), в начале исследования;
- длительность приема прамипексола ≥ 3 недель;
- первичный критерий эффективности – изменение по IRLS.

Из исследований были исключены беременные, а также пациенты с уремией, тяжелой бессонницей, БП и заболеваниями периферической нервной системы.

Материалы и методы исследования

Для оценки тяжести проявлений СБН за последние несколько недель болезни применялась шкала IRLS, которая представляет собой опросник из десяти пунктов. Кроме того, учитывался процент больных с терапевтическим ответом по IRLS, а также проводилась оценка по шкале общего клинического впечатления об улучшении состояния (CGI-I) и 7-балльной шкале самооценки динамики состояния пациента (PGI). Терапевтическим ответом считалось > 50% улучшение от исходного уровня по шкале IRLS.

Методы оценки качества сна

Практически все пациенты с СБН страдают расстройствами сна, при этом наиболее частыми проблемами являются засыпание и поддержание глубины сна (Trenkwalder, 2010). Таким образом, самооценка качества сна считается важным фактором при определении результата. В разных исследованиях влияние на качество сна оценивалось по различным шкалам, среди которых визуальная аналоговая шкала (ВАШ), шкала оценки медицинских результатов (MOS), шкала субъективного качества сна (SSQ), питтсбургский индекс качества сна (PSQI) и шкала из шести пунктов для оценки тяжести симптомов СБН (RLS-6).

Безопасность и переносимость

В данный метаанализ были включены наиболее распространенные (> 5%) побочные эффекты и случаи отмены препарата, связанные с ними. Наиболее часто встречающиеся в отчетах нежелательные явления включали тошноту, усталость, головную боль, головокружение, сонливость и назофарингит. Тяжелыми побочными реакциями считались внезапное засыпание, угрожающие жизни состояния или смерть.

Оценка качества исследований

Для качественной оценки риска систематических ошибок в выбранных исследованиях использовалась методика Кокрановского сообщества. Факторы, которые учитывались при определении качества испытания: применение генератора случайных чисел при распределении (рандомизации), сокрытие распределения, методика для объективизации результатов, обеспечение анонимности при их анализе, недостаточное количество данных, учет только избранных результатов, а также наличие других систематических ошибок (Cochrane Collaboration, 2011). Каждый пункт исследования получил оценку «низкий риск систематической ошибки», «высокий риск систематической ошибки» или «неопределенный риск систематической ошибки».

Оценка гетерогенности

Гетерогенность исследований оценивалась с применением критерия χ^2-квадрат и методики I^2. При оценке гетерогенности как «низкой» или «средней» ($I^2 < 0,5$) использовалась модель с фиксированными эффектами. При оценке гетерогенности как «выраженой» ($I^2 > 0,5$) применялась модель со случайными эффектами. С целью обнаружения источников гетерогенности был выполнен анализ по подгруппам в зависимости от рассы (европейская или азиатская), длительности применения препарата (< 6 недель или > 6 недель), режима дозировки (фиксированный или гибкий).

При выявлении выраженной гетерогенности проводился анализ чувствительности с целью определить надежность результатов исследования. Наличие систематической ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных данных (публикационной ошибки), оценивалось визуально с помощью специфического графика Бегга.

Результаты исследования

В конечном итоге из 147 источников, найденных при первоначальном поиске, в метаанализ были включены шесть рандомизированных клинических испытаний (2006-2012 гг.). Участники четырех исследований были в основном европейцами, а двух других – азиатами. Длительность наблюдений составила от 3 до 12 недель с применением гибкого дозирования (0,125; 0,25; 0,5; 0,75 мг/сут – в четырех) или фиксированной дозы (0,125; 0,25; 0,5; 0,75 мг/сут – в двух).

Была выявлена общая незначительнгая систематическая ошибка. В трех исследованиях не была надлежащим образом прописана генерация случайных цифр (неопределенный риск систематической ошибки), еще в трех отсутствовала информация о том, как проходило сокрытие рандомизации пациентов (неопределенный риск систематической ошибки).

Эффективность

По шкале IRLS у пациентов при приеме прамипексола общее изменение среднего значения существенно превышало таковое в группе плацебо (средняя разность [СР] -5,96; 95% доверительный интервал [ДИ] от -7,79 до -4,41; $I^2 = 67\%$; $p < 0,00001$). Прамипексол значительно превышал плацебо по улучшению самооценки качества сна, при этом общая стандартизированная средняя разность (ССР) составила -0,48 (95% ДИ от -0,61 до -0,35; $I^2 = 20\%$; $p < 0,00001$). Кроме того, количество ответивших на терапию больных в группе прамипексола превышало таковое в группе плацебо по IRLS (отношение шансов [ОШ] 2,51; 95% ДИ 2,00-3,16; $I^2 = 0$; $p < 0,00001$), CGI-I (ОШ = 3,13; 95% ДИ 2,48 – 3,95; $I^2 = 0$; $p < 0,00001$) и PGI (ОШ 2,80; 95% ДИ 1,9-4,1; $I^2 = 56\%$; $p = 0,05$), что также подтверждает положительный терапевтический эффект препарата. Доступные данные по самооценке пациентами качества сна были взяты из четырех вошедших в метаанализ исследований. Анализ по подгруппам проводился по причине выраженной гетерогенности испытаний по шкалам IRLS ($I^2 = 67\%$) и PGI ($I^2 = 57\%$). Анализ подгрупп показал, что этническая принадлежность, период приема препарата и режим дозирования не являлись источниками гетерогенности, поскольку она сохранялась и внутри подгрупп (цифры не представлены). Гетерогенность результатов исследований не была высокой в показателях самооценки пациентами качества сна ($I^2 = 20\%$), а также количестве ответивших на лечение по шкалам IRLS ($I^2 = 0$) и CGI-I ($I^2 = 0$).

Анализ чувствительности, проводившийся с исключением данных одного из исследований, не показал значительных изменений среднего значения по IRLS или ОШ количества ответивших на терапию по PGI, независимо от того, какое из испытаний не учитывалось. При анализе специфического графика Бегга не было обнаружено очевидных публикационных ошибок.

Безопасность

У пациентов, принимавших прамипексол, по сравнению с группой плацебо статистически чаще возникали тошнота (ОР 2,68; 95% ДИ 1,82-3,95; $p < 0,001$) и слабость (ОР 1,82; 95% ДИ 1,14-2,93; $p = 0,013$). Другие нежелательные явления, в том числе головная боль (ОР 1,15; 95% ДИ 0,85-1,55), головокружение (ОР 1,40; 95% ДИ 0,85-2,30), сонливость (ОР 1,45; 95% ДИ 0,87-2,41) и назофарингит (ОР 1,10; 95% ДИ 0,67-1,78), а также количество отмен препарата по причине побочных эффектов (ОР 1,20; 95% ДИ 0,77-1,85) существенно не отличались в обеих группах.

Обсуждение

В данный метаанализ были включены рандомизированные клинические испытания только высокого качества, что позволило минимизировать количество систематических ошибок при подборе и анализе. При отсутствии данных с целью избежать переоценки эффективности в исследованиях применялся метод анализа данных всех рандомизированных пациентов, независимо от того, прошли они или нет полный курс лечения согласно протоколу (Gupta, 2011). Однако при предоставлении неточных данных в ходе оценки безопасности метода могли возникнуть проблемы с обнаружением побочных эффектов (Lange, 2001). Таким образом, результаты определения безопасности, вероятно, были излишне оптимистичными в связи с возможной недооценкой нежелательных явлений. В другом метаанализе четырех исследований единственным побочным эффектом в группах прамипексола при лечении СБН была тошнота (Hornyak, 2012).

Тем не менее, данный метаанализ, включающий большее количество исследований, показал, что у пациентов при приеме прамипексола по сравнению с плацебо чаще регистрировались тошнота и слабость.

На сегодняшний день единственным объективным методом оценки эффективности лечения СБН является полисомнография, при которой регистрируются такие параметры, как периодические движения ног и латентность сна (Zucconi, 2006). Однако только два исследования проводились с применением полисомнографии (Inoue, 2010; Partinen, 2006). Кроме того, все критерии эффективности в метаанализе были субъективными. Результаты, оцениваемые по использованным в испытаниях субъективным шкалам, являются менее точными и повышают вероятность систематической ошибки. В какой-то степени это объясняет выраженную гетерогенность изменения среднего показателя по шкале IRLS и количества пациентов с улучшением по шкале PGI.

Следует отметить, что период приема препарата в отобранных исследованиях колебался от 3 до 12 недель. В настоящее время отсутствуют доказательства эффективности и безопасности долгосрочного применения прамипексола при СБН. При проведении дальнейших испытаний необходимо обратить особое внимание на аугментацию – наиболее серьезный побочный эффект дофаминергических препаратов. Следовательно, целесообразно проведение долгосрочных исследований.

Другие метаанализы показали, что такие агонисты дофамина, как каберголин, лизурид, перголид, прамипексол, ропинирол, ротиготин и суманирол эффективны для лечения идиопатического СБН, однако общий терапевтический эффект выражен умеренно (Hornyak, 2012; Scholz, 2011). Косвенное сравнение с плацебо в ходе метаанализа показало положительные изменения по IRLS, большее количество ответивших на терапию по CGI-I и значительно меньший процент таких нежелательных явлений, как тошнота, рвота и головокружение при приеме прамипексола по сравнению с ропиниролом (Quilici, 2008). Таким образом, необходимы испытания прямого сравнения прамипексола с другими агонистами дофамина, антиконвульсантами и леводопой.

Выводы

В заключение, авторы пришли к выводу, что результаты данного метаанализа свидетельствуют о благоприятном эффекте прамипексола по сравнению с плацебо на симптомы СБН и качество сна. Наиболее часто встречающимися нежелательными явлениями у пациентов при применении прамипексола по сравнению с группой плацебо были тошнота и слабость. Эпизоды головной боли, головокружения, сонливости, назофарингита, а также случаи отмены препарата по причине побочных эффектов существенно не отличались в группах прамипексола и плацебо. Таким образом, прамипексол отличался хорошей переносимостью у пациентов с СБН.

Подготовила ***Лариса Калашник***

Лица с болезнью Паркинсона подвержены высокому риску развития остеопороза и остеопении

Болезнь Паркинсона (БП) и проявления остеопороза являются хроническими заболеваниями, к развитию которых в большей мере склонны лица пожилого возраста.

Последние исследования в области знаний о регуляции развития остеобластов костной ткани и поддержания костной массы значительно продвинули текущее понимание о том, почему изменения в нормальной регуляции остеобластогенеза вызывают болезни костной ткани. Остеопороз характеризуется уменьшением костной массы, сопровождающимся изменениями микроархитектоники костей, которые увеличивают восприимчивость к разрушениям.

Согласно новому метаанализу, проведенному доктором Э. Лис и коллегами из Университетского колледжа Лондона (Великобритания), лица с БП подвержены более высокому риску развития остеопороза и, как следствие, возникновению переломов.

Для получения этих данных были проанализированы 23 исследования. Так, на основании 14 испытаний установлено, что у пациентов с БП значительно ниже минеральная плотность в бедренной кости, ее шейке и пояснично-крестцовом отделе позвоночника по сравнению с контрольной группой. Когда исследователи совместили результаты оставшихся 9 испытаний, учитывая поправку на систематические ошибки, они выявили, что больные БП подвержены двукратному повышению риска переломов.

Еще одно испытание, проведенное Ning Li и Yi-Bo Zheng, было посвящено изучению особенностей остеопороза. В исследовании приняли участие около 52 пожилых пациентов мужского пола с остеопорозом, еще 50 – с остеопенией и 31 подобранный по возрасту здоровый доброволец. У всех участников определяли уровень прептина в сыворотке крови, а также с помощью иммуноферментного анализа измеряли маркеры костного метаболизма. Прептин увеличивает площадь кости и минерализации поверхности путем стимулирования пролиферации остеобластов и снижения процессов апоптоза остеобластов. Кроме того, оценивали соотношение уровня прептина, минеральной плотности костей и метаболических параметров. Уровень прептина был наиболее низким у пациентов с остеопорозом. Все исследуемые маркеры формирования костной ткани в группах остеопороза и остеопении были значительно снижены по сравнению с таковыми у здоровых добровольцев.

Таким образом, авторы пришли к выводу, что прептин участвует в патогенезе остеопороза, возможно, через изменения в образовании костной ткани, а не резорбции кости. Исследователи акцентируют внимание на том, что врачам, практика которых тесно сопряжена с пациентами с симптомами паркинсонизма, необходимо обращать особое внимание на состояние костной системы.

www.medscape.com