МЕДИКАМЕНТОЗНЕ лікування захворювань, спричинених недостатністю дофамінергічної системи

Хвороба Паркінсона (ХП) — прогресуюче нейродегенеративне захворювання центральної нервової системи (ЦНС), яке щорічно вражає близько 10 млн осіб у всьому світі (Miyasaki et al., 2002).

Для ХП характерні симптоми, пов'язані з руховою активністю: брадикінезія, дискінезія, ригідність, тремор спокою та постуральна нестійкість, що чинять негативний вплив на якість життя пацієнтів, особливо на пізніших стадіях захворювання (ХП середнього та тяжкого ступенів тяжкості).

Серед чинників ризику розвитку ХП:

- літній вік,
- чоловіча стать,
- наявність родичів, які страждають на паркінсонізм,
- контакт із гербіцидами та пестицидами.

Менш чітко встановлено дію таких чинників, як черепно-мозкова травма, контакт із токсичними сполуками (наприклад, із важкими металами), низька фізична активність і надмірна маса тіла.

Епідеміологія хвороби Паркінсона

Найчастіше перші симптоми патології з'являються у пацієнтів віком 50–60 років, надалі захворюваність і поширеність ХП наростають. Цей показник у світі сягає 55 випадків на 100 тис. населення в осіб віком до 70 років і 220 випадків на 100 тис. — віком до 85 років (McDodel et al., 1998). За даними епідеміологічних досліджень, ХП у всіх етнічних групах зустрічається з однаковою частотою як у чоловіків, так і жінок. Неухильно зростає кількість випадків захворювання і пацієнтів, які страждають на цю патологію віком від 30 до 40 років, що пов'язують як зі збільшенням тривалості життя, так і з іншими чинниками, зокрема екологічними (Updates WHO, 1996–2012).

У країнах Європейського Союзу поширеність ХП становить від 112 випадків на 100 тис. населення у Швеції до 229,3 на 100 тис. населення в Італії (Linder et al., 2010; Totaro et al., 2005).

В Україні кількість зареєстрованих пацієнтів із ХП станом на 2012 р. у середньому становила 59,6 на 100 тис. населення, однак спостерігалися значні коливання цього показника залежно від регіону: від 31,1 і 31,8 на 100 тис. в Одеській та Дніпропетровській областях до 111,3 та 122,5 на 100 тис. у Києві та Вінницькій області відповідно.

Така відмінність показників від статистичних даних для розвинених країн свідчить про гіподіагностику ХП в Україні (Труфанов та ін., 2012).

Підходи до вибору медикаментозного лікування хвороби Паркінсона

Попри значне розширення уявлень про механізми, поширеність і послідовність розвитку нейродегенеративного процесу при ХП, багаторічна практика підтверджує провідну роль нейротрансмітерного дисбалансу в генезі основних клінічних симптомів захворювання.

Нейрохімічні порушення при ХП характеризуються зниженням рівня дофаміну і підвищенням активності холінергічних і глутаматергічних систем. Тобто стратегічною метою фармакотерапії ХП є саме корекція цього дисбалансу (Olanow et al., 2009).

Є п'ять основних груп медикаментів, що мають вплив на дофамінергічні системи головного мозку: препарати леводопи, агоністи дофамінових рецепторів, інгібітори моноаміноксидази В, блокатори глутаматних рецепторів і холіноблокатори.

Одним з ефективних засобів лікування ХП вважають препарати леводопи, їх використання дозволяє більш ніж удвічі збільшувати тривалість життя таких пацієнтів. Попри виражений симптоматичний ефект леводопи через кілька років від початку захворювання у пацієнтів можуть розвиватися побічні реакції у вигляді рухових флуктуацій і лікарських дискінезій. Цим зумовлено зростання значущості препаратів, що діють «в обхід» дегенеруючих нігростріарних нейронів, безпосередньо стимулюючи дофамінові рецептори, у комплексній фармакотерапії ХП.

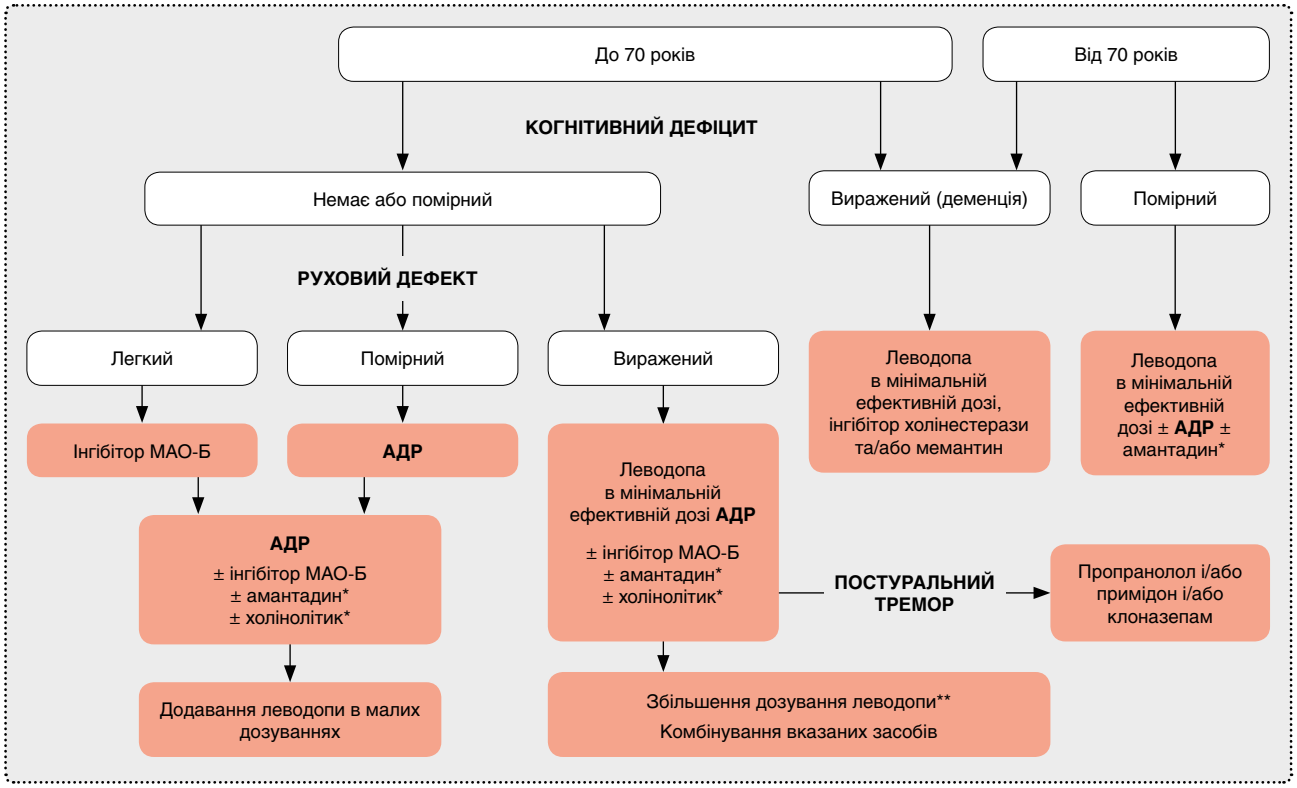
Альтернативою леводопи у пацієнтів із ХП на ранніх стадіях, а також препаратами вибору для осіб із ХП на пізніших стадіях є агоністи дофамінових рецепторів (Brooks, 2000).

На рисунку представлено алгоритм лікування хвороби Паркінсона.

Агоністи дофамінових рецепторів

Агоністи дофамінових рецепторів першого покоління (ерготамінові) зазвичай не рекомендовано використовувати для лікування через підвищений ризик розвитку вад серця (Steiger et al., 2009).

Засобами першої лінії терапії можуть бути агоністи дофамінових рецепторів другого покоління



Примітки: АДР — агоністи дофамінових рецепторів, зокрема праміпексол; МАО-Б — моноамінооксидаза типу Б; КОМТ — катехол-О-метилтрансфераза; * призначення холінолітиків допускається, як правило, лише у пацієнтів до 60 років із вираженим тремором; ** пацієнтам із хворобою Паркінсона, як правило, недоцільно призначати леводопу в дозі, що перевищує 800 мг на добу.

Рисунок. Алгоритм медикаментозного лікування хвороби Паркінсона

Адаптовано згідно з Левин О.С. Стандарты лечения болезни Паркинсона. *Лечащий врач. Медицинский научно-практический портал*. 2007. Вып. 10. С. 23.

(неерготамінові), зокрема праміпексол. Показанням до застосування вказаного препарату є лікування симптомів ідіопатичної ХП у дорослих як засобу монотерапії (без леводопи) або в поєднанні з леводопою впродовж перебігу захворювання, до пізніх стадій, коли її дієвість знижується або стає нестійкою і виникає коливання терапевтичного ефекту (феномен «увімкнення–вимкнення»).

На відміну від леводопи (яка трансформується у дофамін, впливаючи на дофамінові рецептори), праміпексол має патогенетичний механізм дії. Безпосередньо він чинить вплив на дофамінові рецептори та має специфічну афінність до D3-рецепторів. Його період напіврозпаду — понад 6 годин, натомість у леводопи він значно коротший — до 2 годин. Така різниця в часі суттєво позначається на клінічному ефекті лікування.

Леводопу призначають для усунення симптоматичних ознак хвороби, але недовгий ефект і неселективна дія на D-рецептори, зокрема D1 та D2, під час тривалого застосування призводить до виникнення рухових ускладнень — моторних флуктуацій і дискінезії. Натомість праміпексол меншою мірою зумовлює моторні прояви та може затримати чи навіть знизити ризик їх розвитку в разі застосування його як засобу монотерапії в початковому періоді захворювання (Weiner et al., 2008; Mierau and Schingnitz, 1992).

Використання праміпексолу дає змогу знизити ризик розвитку моторних ускладнень і на пізніших стадіях ХП. Як представнику неерготамінових агоністів дофамінових рецепторів, праміпексолу притаманні такі переваги, як:

- триваліший, ніж у леводопи, період напіввиведення і стабільніша стимуляція дофамінових рецепторів;
- нижчий ризик моторних флуктуацій і дискінезій;
- висока ефективність щодо тремору;
- можливість застосовувати препарат незалежно від прийому їжі, оскільки він не конкурує з харчовими амінокислотами;
- не потребує подальшого метаболізування у ЦНС;
- має антидепресивний ефект (Parkinson's Study Group, 2000; Chen, 2007).

У США праміпексол схвалений до застосування з 1997 р., а в Євросоюзі — з 1998 р. (EFNS/MDS-ES, 2013). Нині цей препарат серед агоністів дофамінових рецепторів найчастіше призначають при ХП як у вигляді монотерапії, так і в комбінованому застосуванні з леводопою (Oertel et al., 2011; Oertel, Berardelli et al., 2011).

Важливою перевагою праміпексолу є те, що під час його приймання не було виявлено тенденції щодо розвитку індукованих дискінезій, які загалом характерні при тривалому перебігу ХП. Клінічну ефективність препарату доведено в рандомізованих подвійних сліпих контрольованих плацебо дослідженнях. Так, у дослідженні, яке проводили в 22 медичних центрах США та Канади, порівнювали довгострокові результати лікування пацієнтів із ХП (n = 301), які отримували початкову терапію праміпексолом або леводопою.

За результатами шестирічного спостереження можна зробити висновок, що ускладнення, як-от феномен «виснаження» ефекту дозування засобу, феномен «увімкнення-вимкнення» та дискінезії, достовірно частіше траплялися в групі початкової терапії леводопою (68,4 проти 50,0 %; p = 0,002).

Показник за шкалою безсоння Епворта (ESS) був значущо вищим для групи початкової терапії праміпексолом — 11,3 ± 5,8, аніж початкового лікування леводопою — 8,6 ± 4,7; p < 0,001 (Parkinson's Study Group, 2009).

Зокрема, в іншому дослідженні було виявлено, що в пацієнтів, які отримували початкове лікування праміпексолом, таке втручання сприяло достовірному зменшенню (порівняно з тими, хто приймав леводопу) ризику розвитку дискінезії — 24,5 проти 54 %; відношення ризиків (ВР) 0,37; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,25–0,56; p < 0,001 та феномену «виснаження» ефекту дози — 47 проти 62,7 %; ВР 0,68; 95 % ДІ 0,49–0,63; p = 0,02 (Parkinson's Study Group, 2000). До мережевого метааналізу, присвяченого порівнянню ефективності праміпексолу та інших неерготамінових агоністів дофамінових рецепторів — ротиготину та ропініролу, увійшли 23 дослідження, у яких оцінювали стан пацієнтів із ХП на ранній стадії, та 22 дослідження — із ХП на пізній стадії. В осіб із початковою стадією ХП за уніфікованою шкалою оцінки тяжкості ХП (UPDRS-II) встановлено статистично достовірну ефективність праміпексолу та ротиготину, але не ропініролу (порівняно з плацебо). На пізніших стадіях спостерігали значуще поліпшення (за показниками UPDRS-II) для всіх трьох агоністів дофамінових рецепторів проти плацебо (Thorlund et al., 2014).

Терапія праміпексолом мала позитивний вплив як на моторні, так і на немоторні симптоми пацієнтів із ХП. Дані дослідження за участю 54 пацієнтів середнього та літнього віку з ХП (66 % осіб приймали препарати леводопи), у яких був наявний тремор спокою в клінічній структурі акінетико-ригідного синдрому паркінсонізму, підтвердили, що 25-денний курс лікування праміпексолом у дозуванні 2,5 ± 0,81 мг на добу сприяв достовірній позитивній динаміці з боку низки показників. Вираженість тремору спокою до кінця дослідження зменшилася в середньому на 52 %, постурального тремору — на 39 % (p < 0,05). Паралельно фіксували тенденцію до зниження ступеня вираженості флуктуацій і дискінезій у досліджуваній когорті. Відзначено значне поліпшення повсякденної активності та загального моторного бала (за UPDRS-III) — на 29 і 34 % відповідно до другого тижня від початку лікування. У пацієнтів, які отримували стабільну дозу леводоповмісних препаратів, денна активність поліпшилася на 37 % (за UPDRS-II), а загальна моторика — на 23 % (p < 0,05) (Карабань та ін., 2015).

У дослідженні І.М. Карабань і Н.В. Карасевич (2018), метою якого було визначити взаємозв'язок болю, моторних ускладнень і депресії при ХП та оцінити вплив 3-місячної терапії праміпексолом, установлено, що на біль скаржилися 44,8 % осіб, а серед когорти з моторними ускладненнями ця частка виявилася істотно вищою.

Дані множинного регресійного аналізу засвідчили наявність кореляційного зв'язку між вираженістю болю та моторними ускладненнями, а також між вираженістю болю і тяжкістю моторних флуктуацій. Біль у спині корелював зі ступенем вираженості порушень пози (r = 0,41; ρ < 0,05).

Наявність легкої депресії та зниженого настрою спостерігали у 37 осіб. За візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), вираженість больових відчуттів у них була достовірно більшою, ніж у групі пацієнтів без емоційних порушень. Між вираженістю болю і тяжкістю депресії виявлено високий кореляційний зв'язок. Пацієнти, які отримували праміпексол, відзначали зменшення вираженості больових відчуттів у періоді «увімкнення» в середньому на 48 % (p < 0,0001). Меншою мірою, але достовірно інтенсивність болю знизилася і в періоді «вимкнення» — на 23,7 % (p < 0,05). Тяжкість симптомів депресії зменшилася до кінця 12-го тижня приймання праміпексолу з 15,2 ± 2,3 до 10,4 ± 3,5 бала за ВАШ (p < 0,0001).

У нещодавно проведеному метааналізі 21 подвійного сліпого рандомізованого контрольованого дослідження, присвяченому визначенню ефективності праміпексолу та ропініролу як додаткового засобу до леводопи, встановлено, що обидва препарати сприяли поліпшенню показників за шкалою UPDRS та шкалою повсякденної активності Шваба–Інгланда (ADL); праміпексол менше викликав сонливість, аніж ропінірол — ВР 0,46; 95 % ДІ 0,23–0,89 (Zhao et al., 2019).

Сьогодні праміпексол є засобом вибору для монотерапії пацієнтів віком до 70 років із легкими і помірними ознаками ХП, а також як доповнення до препаратів леводопи на розгорнутих і пізніх стадіях захворювання (Zesiewicz et al., 2010).

Для лікування ХП праміпексол рекомендований низкою настанов провідних медичних товариств. У рекомендаціях Європейської федерації неврологічних товариств і Європейської секції Товариства рухових розладів (EFNS/MDS-ES) зазначено, що праміпексол у пероральній або трансдермальній формі може бути застосований як для монотерапії пацієнтів із ранньою стадією раніше не лікованої ХП, так і для профілактики та лікування моторних і нейропсихіатричних ускладнень і розладів сну (Ferreira et al., 2013).

У настановах Китайського товариства з лікування хвороби Паркінсона і рухових розладів зазначено, що в разі переважання у пацієнтів із ранньою стадією ХП проявів тремора та за наявності депресії рекомендовано призначати праміпексол (*рівень доказовості B*). Початкова доза праміпексолу швидкого вивільнення має становити 0,125 мг тричі на добу; надалі її щотижня слід збільшувати на 0,125 мг, розподіляючи на три прийоми за добу. Середня ефективна клінічна доза становить 1,5–2,25 мг/добу, а максимальна — 4,5 мг/добу (Chen et al., 2016).

Праміпексол рекомендований як засіб терапії при «виснаженні» ефекту дози, а також для лікування депресії/тривожності; приймання препарату асоційоване з поліпшенням моторних симптомів (Chen et al., 2016).

Симптоматичне лікування інших сенсорних розладів

Ще одним показанням до застосування праміпексолу в дорослих пацієнтів є симптоматичне лікування таких сенсорних розладів, як ідіопатичний синдром «неспокійних ніг» від помірного до тяжкого ступенів і синдрому періодичних рухів кінцівок (Chen et al., 2016).

Ефективність дофамінергічних засобів і можливість погіршення симптомів під впливом антипсихотиків вказують на те, що ключовою ланкою патогенезу синдрому «неспокійних ніг» є дефектність дофамінергічних систем. Проте характер цієї дисфункції залишається досі не з'ясованим. На відміну від ХП, кількість дофамінергічних нейронів у мозку при згаданому синдромі не знижується (Turjanski et al., 1999).

Згідно з діагностичними критеріями Міжнародної класифікації розладів сну (ICSD-2, 2005) та Міжнародної групи з вивчення синдрому неспокійних ніг (IRLSG, 2003), чотирма головними діагностичними ознаками синдрому «неспокійних ніг» залишаються: спонукання до руху кінцівками, що часто супроводжується парестезіями або дизестезіями; поява або посилення симптомів у спокої; принаймні часткове полегшення симптомів при фізичному навантаженні; погіршення симптомів ввечері або вночі. Особливість патологічних відчуттів при синдромі «неспокійних ніг» — залежність від рухової активності та положення тіла. Для полегшення стану пацієнти змушені рухати кінцівками, масажувати їх, вставати й ходити, наслідками чого є інсомнія, стомлюваність, знижена увага в денний час. У багатьох осіб спостерігається супутня депресія (Левін, 2010).

Первинний (ідіопатичний) синдром «неспокійних ніг» виникає за відсутності будь-якого іншого соматичного або неврологічного захворювання. Дебютує він в молодому віці; для нього характерна сімейна схильність, що вказує на роль генетичного чинника. Вторинний (симптоматичний) синдром «неспокійних ніг» найчастіше спостерігається при анеміях (залізодефіцитна, В12 дефіцитна тощо), ХП, гіпотиреозі та тиреотоксикозі, аксональній полінейропатії, термінальній стадії хвороби нирок, після резекції шлунка, під час вагітності; може бути спровокований застосуванням деяких лікарських препаратів: протисудомних, антидепресантів, противірусних та антигістамінних (Левін, 2000; Allen, 2007).

Синдром періодичних рухів кінцівок виникає під час сну, частіше в нижніх ділянках (у пальцях ніг, гомілковостопних і колінних суглобах), рідше — у верхніх. Ці рухи призводять до пробуджень і, відповідно, до денної сонливості. Цей синдром зустрічається рідко, його слід диференціювати з періодичними рухами кінцівок уві сні, часто пов'язаними із синдромом «неспокійних ніг», порушеннями фази швидкого сну або нарколепсією.

Американська академія медицини сну (AASM) рекомендує праміпексол для терапії пацієнтів із середнім і тяжким ступенями синдрому «неспокійних ніг» (*рекомендація стандартної сили з високим рівнем доказовості; користь значно перевищує ризик*).

Праміпексол добре переноситься, а побічні реакції (нудота, сонливість і назофарингіт) припиняються в разі відміни терапії. Доказових даних ефективності праміпексолу у фармакотерапії пацієнтів з ізольованим синдромом періодичних рухів кінцівок нині бракує.

Наявні дані свідчать на користь його застосування у пацієнтів, які страждають на синдром «неспокійних ніг» зі синдромом періодичних рухів кінцівок (Aurora et al., 2012).

У дорослих при симптоматичному лікуванні ідіопатичного синдрому «неспокійних ніг» від помірного до тяжкого ступенів максимальне дозування праміпексолу не має перевищувати 0,75 мг.

Висновки

Праміпексол є ефективним засобом фармакотерапії розладів, спричинених недостатністю дофамінергічної системи, зокрема ХП та синдрому неспокійних ніг. Лікування препаратом забезпечує ефективний контроль рухових порушень незалежно від ступеня тяжкості хвороби; сприяє зменшенню вираженості тремору, гіпокінезії, ригідності, постуральної нестійкості; коригує нервовопсихічні симптоми.

Застосування праміпексолу як монотерапії дає змогу обмежувати поліпрагмазію, а в разі необхідності призначення його в поєднанні з іншими протипаркінсонічними препаратами є можливість зменшення дозування леводопи без втрати фармакотерапевтичного ефекту.

На тлі лікування праміпексолом у пацієнтів спостерігається зменшення вираженості когнітивних і афективних порушень, поліпшується якість життя та рівень соціального функціонування.

Один із препаратів праміпексолу, представлений на ринку України, – Міраксол (виробник ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», який працює за стандартами GMP). Міраксол випускають у формі таблеток з дозуванням 0,25 і 1 мг, № 30. Співвідношення ціни та якості дає змогу пацієнтам із хворобою Паркінсона забезпечити належне лікування.

Підготувала ***Наталія Купко***

МІРАКСОЛ

Pramipexol

неерголіновий агоніст допаміна

Хвороба Паркінсона обмежує:

рухи

бажання

життя

Покращує рухову активність та якість життя пацієнтів з хворобою Паркінсона

Застосовується як монотерапія або у комбінації з леводопою

Чинить нейропротекторну дію

Коротка інформація про препарат Міраксол. Склад: 1 таблетка містить праміпексолу дигідрохлориду моногідрату 0,25 мг або 1,0 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Допамінергічні засоби. Агоністи допаміну. Код АТС N04B C05. **Фармакологічні властивості.** Праміпексол є допаміновим агоністом з високою селективністю до допамінових рецепторів підтипу D2 та має переважну спорідненість з D3-рецепторами. Праміпексол полегшує паркінсонічні рухові порушення шляхом стимуляції допамінових рецепторів стріатуму (смугастого тіла). **Показання.** Лікування симптомів ідіопатичної хвороби Паркінсона у дорослих, як монотерапія (без леводопи) або у комбінації з леводопою протягом перебігу захворювання. Симптоматичне лікування ідіопатичного синдрому «неспокійних ніг» від помірного до тяжкого ступеня у дорослих. **Протипоказання.** Гіперчутливість до праміпексолу або до будь-якого іншого компонента препарату. **Спосіб застосування та дози.** Таблетки необхідно приймати перорально. Добова доза призначається у 3 прийоми однаковими частками (детально див. в інструкції). **Побічні реакції:** нудота, дискінезія, артеріальна гіпотензія, запаморочення, сонливість, безсоння, запор, галюцинації, головний біль, підвищена втомлюваність; зниження гостроти зору; артеріальна гіпотензія; реакції гіперчутливості. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери у пачці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування Р.П.МОЗ України № UA/12123/01/01; UA/12123/01/02 від 04.10.2017. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.**

БХФЗ bcpp
www.bcpp.com.ua

Виробник: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»
03134, м. Київ, вул. Миру, 17
Тел: **(044) 205-41-23**
Тел: **(044) 497-71-40**

Фасування із форми «in bulk» фірм-виробників «Сінтон БВ», Нідерланди; «Сінтон Хіспанія С.Л.», Іспанія.