

## ПРОНОРАН В РЕЖИМЕ МОНОТЕРАПИИ И ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

**А. Любимов**, доктор медицинских наук,  
**А. Кретова**,  
**Л. Борзунова**, кандидат медицинских наук,  
**Н. Кроль**, кандидат медицинских наук  
Воронежская городская клиническая больница №7  
**E-mail:** lubalexan@mail.ru

*Проноран – один из наиболее эффективных агонистов рецепторов дофамина. Он может с успехом применяться при терапии болезни Паркинсона как на ранних, так и на более поздних стадиях, улучшая повседневную двигательную активность больных и показатели качества их жизни.*

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, агонисты рецепторов дофамина, стадии болезни Паркинсона.

Болезнь Паркинсона (БП) относится к числу самых распространенных хронических нейродегенеративных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС). Это – хроническое неуклонно прогрессирующее заболевание ЦНС, характеризующееся преимущественным поражением нейронов стрионигральной системы, проявляющееся сочетанием гипокинезии с ригидностью, тремором покоя и постуральной неустойчивостью и являющееся одним из наиболее часто встречающихся у пожилых людей видов неврологической патологии: распространенность БП среди лиц старше 65 лет достигает 2%, ее распространенность в популяции – от 120 до 180 на 100 тыс. населения, а заболеваемость – от 12 до 20 случаев на 100 тыс. населения в год [1–4]. Для БП характерна высокая социально-экономическая значимость, определяющаяся высокими показателями заболеваемости и прогрессирующим течением, приводящим к выраженным двигательным нарушениям, значительному снижению социально-бытовой активности, качества жизни, вследствие чего необходим поиск высокоэффективных средств терапии заболевания [2, 3, 8–10].

Препараты леводопы по-прежнему являются наиболее эффективным средством лечения БП, но их длительное применение приводит к возникновению тяжелых, трудно купируемых осложнений (флюктуации, дискинезии, колебания двигательной активности, нарушение «немоторных» функций). В среднем частота моторных флюктуаций возрастает на 10% в год при длительной терапии леводопой, а после 5 лет лечения двигательные флюктуации наблюдаются у 50% больных. В связи с этим рекомендуется начинать терапию леводопой лишь при наличии двигательных нарушений, ограничивающих повседневную активность и качество жизни. Начальные дозы должны быть минимальными, лишь при недостаточном контроле двигательных нарушений их постепенно увеличивают. Эффективность терапии леводопой снижается при наличии когнитивных, аффективных нарушений, аксиальных расстройств (постуральная нестабильность, нарушения ходь-

бы, речевые расстройства, нарушения глотания) [1, 2, 11, 13]. Недостатки леводопы – низкая биодоступность, нерегулярная абсорбция в желудочно-кишечном тракте, короткий период полужизни в плазме, а также конкуренция за транспорт с аминокислотами пищи. Кроме того, препараты леводопы не влияют на прогрессирование БП, не контролируют ряд аксиальных симптомов (дисфагия, дизартрия, постуральная нестабильность), а также аффективные и когнитивные нарушения, часто встречающиеся при БП. У некоторых пациентов отмечается флюктуация фармакотерапевтического эффекта леводопы в течение 1 или нескольких дней [7].

Одно из наиболее перспективных направлений лечения БП – применение агонистов рецепторов дофамина (ДА). Агонисты непосредственно стимулируют рецепторы ДА в обход дегенерирующих нигростриарных нейронов, при этом они по-разному действуют на разные подтипы рецепторов ДА.

Агонисты рецепторов ДА представляют собой разнородную по химическому составу группу препаратов; их взаимодействие с рецепторами обеспечивается участком молекулы, по химической структуре схожей с ДА [4–6, 12, 14]. Применение агонистов рецепторов ДА позволяет отсрочить назначение ДОФА-содержащих средств на ранних стадиях заболевания и уменьшить дозу леводопы на более поздних, что чрезвычайно важно для профилактики или преодоления поздних побочных эффектов длительного лечения леводопой. Из агонистов рецепторов ДА большое распространение получил Проноран (компания Сервье), особенностью действия которого является способность влиять не только на D2/D3-рецепторы ДА, но и на  $\alpha$ -2A пресинаптические адreno-рецепторы [4–6, 9, 12, 14].

На базе городского кабинета экстрапирамидных заболеваний Воронежской городской клинической больницы №7 проведено клиническое исследование 6-месячной терапии Пронораном в дозе 100–150 мг, подтвердившее его эффективность и хорошую переносимость. Проноран оказался одним из наиболее эффективных препаратов на начальной стадии заболевания в режиме монотерапии, и на поздних стадиях – в комбинации с леводопой. Присоединение Пронорана к препаратам леводопы позволило повысить общую оценку повседневной активности пациентов по субшкале Унифицированной рейтинговой шкалы оценки проявлений паркинсонизма (UPDRS) на 47% и соответствующие показатели, характеризующие тремор, походку, почерк, способность к самообслуживанию и гигиене, способствовало снижению интенсивности нарушений чувствительности.

Согласно результатам исследования, влияние Пронорана на основные моторные симптомы паркинсонизма складывается из достоверного уменьшения бради- и гипокинезии (на 20%), ригидности (на 46%) и тремора покоя (на 60%); уменьшился и тремор действия (на 53%). Особенно важно отметить влияние препарата на тремор, поскольку это – один из резистентных к терапии симптомов БП [5]. У большинства обследованных нами пациентов с поздней стадией БП отмечалось также улучшение постуральных функций: уменьшение числа падений и застываний, улучшение вставания со стула и устойчивости при стоянии.

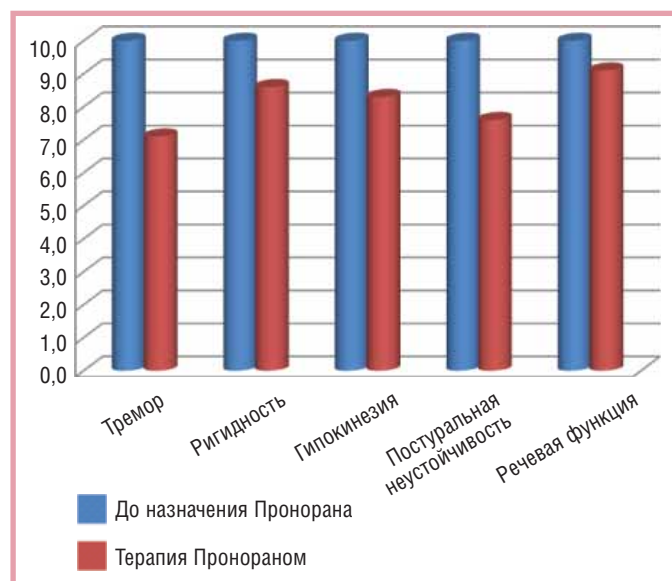
Обследованы 44 пациента с БП на разных стадиях в возрасте 50–88 лет (средний возраст –  $61,3 \pm 19,0$  года) с длительностью заболевания от 1,5 года до 27 года (в среднем –  $8,2 \pm 7,0$  года). Диагноз БП ставили на основании Диагностических критериев противопаркинсонической ассоциации Великобритании. 20 человек получали Проноран в режиме

монотерапии и не лечились противопаркинсоническими препаратами; 20 пациентов имели длительный анамнез заболевания, получали комбинированную терапию Пронораном и препаратами леводопы 3 года и более; у 8 больных отмечался феномен включения-выключения, у 2 – феномен включения-выключения, у 2 – феномен застывания. Лекарственные дискинезии наблюдались у 5 больных: у 3 – в виде гиперкинезов пика дозы и у 2 – в виде дистоний окончания действия дозы. 4 пациента прекратили прием Пронорана в течение 2 нед из-за наличия выраженных побочных действий.

Проноран назначали по схеме: 1 таблетка (50 мг) в день вечером в течение 1-й недели; 2 таблетки в день, утром и вечером, в течение 2-й недели; 3 таблетки в день в течение 3-й недели. Среднесуточная доза препарата составила 100–150 мг. Снижение дозы леводопы у пациентов, получавших ее до назначения Пронорана, производилось после достижения терапевтической дозы Пронорана. Продолжительность наблюдения составила 6 мес. Степень двигательных нарушений и качество жизни оценивали до и после лечения по UPDRS (стадии болезни по Hoehn и Yahr; шкала повседневной активности Schwab и England; оценочная шкала дискинезий J. Obeso).

Переносимость Пронорана составила 90,1%. 4 пациента отказались от приема препарата, не достигнув терапевтической дозы, на начальных этапах терапии. Все пациенты имели III–IV стадию БП по Hoehn и Yahr. Поводами для отказа от лечения были головокружение, тошнота, увеличение бездвигательности.

В группе пациентов с ранней стадией БП, получавших Проноран в режиме монотерапии, отмечалось снижение выраженности всех основных двигательных показателей – гипокинезии, тремора, ригидности и постуральных нарушений. В наибольшей степени уменьшились проявления тремора (на 29%), меньше – постуральные нарушения (на 24%). Выявленность гипокинезии и ригидности уменьшилась соответственно на 17 и 14%. Речь улучшилась на 9% (рис. 1).



**Рис. 1.** Снижение выраженности основных двигательных нарушений и речевой функции при назначении Пронорана в режиме монотерапии; усл. ед.

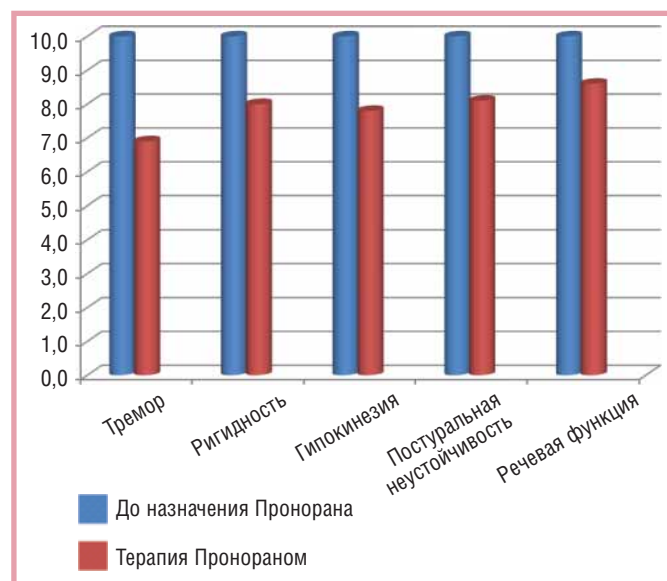
Выполнение пробы для оценки гипокинезии (как амплитуды, так и скорости), ригидности мышечного тонуса в верхних и нижних конечностях как на более, так и на менее пораженной стороне, а также аксиальной двигательной функции (осанка, вставание со стула) значительно улучшилось ( $p < 0,01$ ).

Стадии болезни практически не изменились ( $p < 0,05$ ), но повседневная активность по Schwab и England возросла с 69 до 76%.

20 пациентов, получающих леводопу 1,5–2,5 года и более, отмечали значительный эффект на начальных стадиях ее приема. Но с течением времени эффективность лечения снижалась, продолжительность действия однократной дозы сократилась до 2,5–3 ч, после чего наступало значительное снижение двигательной активности. Появились дискинезии разной степени выраженности и продолжительности – от ощущения болезненного стягивания икроножных мышц до генерализованной хореи, которая существенно инвалидизировала больных. Изменение основных двигательных составляющих БП представлено на рис. 2. Тремор уменьшился на 31%, ригидность – на 20%, гипокинезия – на 22%, постуральные нарушения – на 19%, расстройства речевой функции – на 14%.

Некоторые труднокурабельные осложнения, возникшие при длительном течении заболевания и длительном приеме препаратов леводопы, легче предотвратить, чем лечить. Поэтому актуальный аспект лечения БП – предупреждение осложнений терапии препаратами леводопы. Можно утверждать, что применение агонистов рецепторов ДА на ранних стадиях БП может способствовать профилактике осложнений терапии препаратами леводопы на поздних стадиях или, по крайней мере, значительно отсрочить их появление.

Агонисты рецепторов ДА способны эффективно воздействовать на все основные симптомы БП – тремор, ригидность, брадикинезию, что позволяет отсрочить применение леводопы на срок от 6 мес до 3 лет, а значит – появление осложнений терапии и снизить дозу леводопы у принимающих ее пациентов.



**Рис. 2.** Снижение выраженности основных двигательных нарушений и речевой функции при назначении Пронорана в комбинации с леводопой; усл. ед.

Большое значение имеет и то, что агонисты рецепторов ДА удачно сочетаются с остальными противопаркинсоническими препаратами и имеют хорошую переносимость.

Учитывая изложенное, можно сделать вывод, что Проноран – один из наиболее эффективных агонистов рецепторов ДА, который может с успехом применяться для терапии как на ранних, так и на более поздних стадиях БП, улучшая повседневную двигательную активность больных и качество жизни. Применение Пронорана в режиме монотерапии способствует уменьшению выраженности основных двигательных расстройств, в том числе тремора как наиболее труднокурабельного симптома БП. Ранняя комбинация Пронорана с препаратами леводопы позволяет снизить риск возникновения моторных флюктуаций и лекарственных дискинезий, а иногда и предотвратить быстрое наращивание дозы леводопы. На поздней стадии БП включение Пронорана в комплекс терапии обеспечивает возможность сохранения эффективности терапии при снижении дозы леводопы. Хорошая клиническая и биологическая переносимость Пронорана позволяет назначать его практически каждому пациенту с БП.

---

## Литература

1. Гехт А.Б. Применение агонистов дофамина в лечении болезни Паркинсона // Журн. неврол. и психиат. – 2002; 102 (9): 54–8.
2. Голубев В.Л. Лечение болезни Паркинсона // Журн. лечение нервн. бол. – 2001; 2 (3): 3–12.
3. Гусев Е.И., Гехт А.Б. Болезнь Паркинсона. Основные направления лечения // Consilium Medicum. – 2000; 2 (2): 67–70.
4. Левин О.С. Агонисты дофаминовых рецепторов в лечении болезни Паркинсона // Журн. лечение нервн. бол. – 2003; 1 (9): 14–7.
5. Пилипович А.А., Голубев В.Л. Влияние пронорана на когнитивные и аффективные нарушения при болезни Паркинсона // Журн. неврол. и психиат. – 2005; 105 (4): 41–7.
6. Федорова Н.В., Артемьева Е.Г., Чигирь И.П. и др. Применение пронорана (пирибедила) при болезни Паркинсона // Журн. неврол. и психиат. – 2003; 103 (9): 71–2.
7. Шток В.Н., Федорова Н.В. Современные принципы лечения паркинсонизма // Рус. мед. журн. – 1998; 6 (13): 837–44.
8. Яхно Н.Н., Нодель М.Р. Современные принципы терапии болезни Паркинсона // Рус. мед. журн. – 2000; 8 (10): 418–25.
9. Cagnotto A., Parotti L., Mennini T. *In vitro* affinity of peribedil for dopamine D3 receptor subtypes, an autoradiographic study // Eur. J. Pharmacol. – 1996; 313: 63–7.
10. Chrischilles E., Rubenstein L., Voelker M. et al. The health burdens of Parkinson's disease // Mov. Dis. – 1998; 13: 406–13.
11. Dodel R., Eggert K., Singer M. et al. Costs of drug treatment in Parkinson's disease // Mov. Dis. – 1998; 13 (2): 249–54.
12. Hoerger T., Bala M., Rowland C. et al. Cost effectiveness of pramipexol in Parkinson's disease in the US // Pharmacoeconomics. – 1998; 14: 541–57.
13. Maurel F., Lilliu H., Le Pen C. Social and economic cost of L-Dopa-induced dyskinesias in patients with Parkinson's disease // Rev. Neurol. (Paris). – 2001; 157 (5): 507–14.
14. Rondot P., Ziegler M. Activity and acceptability of piribedil in Parkinson's disease: a multicenter study // J. Neurol. – 1992; 239 (Suppl. 1): 28–34.

---

## PRONORAN IN MONOTHERAPY AND COMBINED TREATMENT FOR PARKINSON'S DISEASE

**A. Lyubimov, MD; A. Kretova; L. Borzunova, Candidate of Medical Sciences; N. Krol, Candidate of Medical Sciences**  
Voronezh City Clinical Hospital Seven

*Pronoran is one of the effective dopamine receptor agonists. It may be successfully used for the therapy of both early- and late-stage Parkinson's disease, by improving day-to-day motor activity in patients and their quality of life.*

**Key words:** Parkinson's disease, dopamine receptor agonists, Parkinson's disease stages.