

Агонисты дофаминовых рецепторов: классические и нестандартные сферы применения

Е.Е. Васенина[✉], <https://orcid.org/0000-0002-2600-0573>, hel_vas@mail.ru

О.А. Ганькина, <https://orcid.org/0000-0002-8714-2698>, ganya1987@mail.ru

О.С. Левин, <https://orcid.org/0000-0003-3872-5923>, neurolev@mail.ru

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) – класс лекарственных препаратов, обладающих способностью непосредственно стимулировать дофаминергические рецепторы, обеспечивая более сильный эффект эндогенного дофамина, что широко используется в лечении патологий, сопровождающихся дефицитом дофаминергической нейротрансмиссии. Классическим гиподопаминергическим заболеванием является болезнь Паркинсона (БП), и традиционно АДР ассоциируются именно с данной патологией. Однако даже самый первый АДР бромокриптин, получивший широкое применение в лечении БП, исходно был зарегистрирован как средство для лечения гиперпролактинемии и ассоциированных с ним аденом гипофиза и до сих пор широко применяется в гинекологии и эндокринологии. В ряде стран АДР используются в лечении сахарного диабета, при нарушении пищевого поведения, в терапии зависимостей. Дофамин – важный нейромедиатор эмоционального контроля, главный нейротрансмиттер системы вознаграждения, что и определило интерес к изучению исконно дофаминергических средств в лечении первичных психиатрических заболеваний, а также для коррекции вторичных аффективных расстройств. Экспериментальная эффективность АДР в замедлении скорости прогрессирования нейродегенеративного процесса при тяжелых некурабельных заболеваниях, а также потенциальная нейропротекция при цереброваскулярной недостаточности позволит в будущем определить критерии использования АДР в данных нестандартных ситуациях, что, возможно, повлечет за собой даже изменение клинических рекомендаций лечения отдельных нозологий. В статье представлены как традиционные сферы использования АДР, так и обзор нестандартных областей применения данного класса препаратов с обсуждением тех исследований, которые были проведены в последние годы. В дальнейшем, вероятно, ожидается переосмысление восприятия АДР как класса преимущественно противопаркинсонических препаратов с расширением их терапевтических показаний.

Ключевые слова: агонисты дофаминовых рецепторов, болезнь Паркинсона, применение, возможности, ропинирол, двигательные симптомы

Для цитирования: Васенина Е.Е., Ганькина О.А., Левин О.С. Агонисты дофаминовых рецепторов: классические и нестандартные сферы применения. *Медицинский совет.* 2022;16(2):86–93. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-86-93>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Dopamine receptor agonists: standard and non-standard applications in medicine

Elena E. Vasenina[✉], <https://orcid.org/0000-0002-2600-0573>, hel_vas@mail.ru

Olga A. Gankina, <https://orcid.org/0000-0002-8714-2698>, ganya1987@mail.ru

Oleg S. Levin, <https://orcid.org/0000-0003-3872-5923>, neurolev@mail.ru

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Dopamine receptor agonists (DRA) are a class of therapeutic drugs able to directly stimulate dopaminergic receptors facilitating a stronger effect of the endogenous dopamine, which is widely used in treatment of diseases that are accompanied with dopaminergic neurotransmission deficiency. A classical hypodopaminergic condition is Parkinson's disease and DRA are traditionally associated with it. However, even the first DRA, Bromocriptine, widely adopted in PD treatment, was initially registered as a medication for treatment of prolactinaemia and associated pituitary adenomas and is still widely used in gynecology and endocrinology. In several countries DRA are used in treatment of diabetes, eating disorders, and addictions. Dopamine is the cardinal neurotransmitter of the emotional control and the main neurotransmitter of the reward system, and that defines the interest for researching the dopaminergic agents in treatment of primarily mental illnesses, as well as correction of secondary affective disorders. The experimental effectiveness of ADR in slowing down the rate of progression of the neurodegenerative process in severe incurable diseases, as well as potential neuroprotection in cerebrovascular insufficiency, will allow in the future to determine the criteria for the use of ADR in these non-standard situations, which may even lead to a change in clinical recommendations for the treatment of individual nosologies. Presented in this article are both traditional uses of DRA and an overview of non-standard applications of this class of medications with a discussion of recent studies. In the future, the likelihood of a rethinking of ADRs as a class of only antiparkinsonian drugs, with the expansion of their therapeutic indications.

Keywords: dopamine receptor agonists, Parkinson's disease, application, possibilities, ropinirole, non-motor symptoms

For citation: Vasenina E.E., Gankina O.A., Levin O.S. Dopamine receptor agonists: standard and non-standard applications in medicine. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(2):86–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-86-93>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Первые агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) представляли собой полусинтетический аналог алкалоидов спорыньи. Несмотря на то что различные терапевтические эффекты спорыньи активно обсуждались еще в XIX в., официальное признание 2-бром-альфа-эргокриптина мезилат (первый синтетический аналог) получил только в 60-х гг. прошлого века. Именно с публикации Э. Флюкигера и Г. Вагнера в журнале *Experientia* в 1968 г. в нейроэндокринологии началась эпоха АДР как средства лечения гиперпролактинемии, аденом гипофиза и ассоциированного с ними бесплодия. В 1971 г. появился первый клинический опыт применения данного класса препаратов в терапии пациентов с болезнью Паркинсона (БП), и с этого времени АДР остаются одним из ведущих дофаминергических средств, применяемых для лечения паркинсонизма. На данный момент в лечении БП повсеместно используются неэрготиновые АДР (пирибедил, ропинерол, прамипексол, ротиготин и апоморфин), которые по сравнению с эрготиновыми синтетическими аналогами спорыньи, такими как, например, бромокриптин, имеют меньшие риски побочных эффектов при сопоставимой клинической эффективности. Данный обзор включает как классические показания для назначения АДР пациентам с БП, так и нестандартные сферы их применения в рамках симптоматической терапии других нозологий, а также экспериментальные данные использования АДР как болезнь-модифицирующей терапии при нейродегенеративной патологии и нейропротективной терапии при цереброваскулярных заболеваниях [1].

КЛАССИЧЕСКАЯ СФЕРА ПРИМЕНЕНИЯ АГОНИСТОВ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

Агонисты дофаминовых рецепторов в коррекции двигательных расстройств болезни Паркинсона

Первоначально АДР предлагали использовать на развернутых стадиях как замену препаратам леводопы в связи с тем, что их действие реализуется за счет постсинаптических рецепторов, которые по сравнению с пресинаптическими терминалями остаются более сохранными. Однако клинические испытания не позволили подтвердить эффективность монотерапии, и в настоящее время АДР в терапии поздних стадий применяются только в комбинации с препаратами леводопы, что позволяет использовать более низкие дозы и добиться более плавного эффекта с уменьшением выраженности моторных флукту-

аций. С течением времени стало понятно, что применение АДР более перспективно на ранних стадиях БП: за счет стимуляции постсинаптических рецепторов препарат по сути заменяет прямую дофаминергическую стимуляцию, что в условиях постепенно нарастающей дегенерации пресинаптических окончаний вполне позволяет компенсировать нарастающий дефицит собственного эндогенного дофамина. Помимо краткосрочного стимулирующего действия, АДР оказывают и долгосрочный эффект: так, в случае прекращения приема клинический эффект может сохраняться в течение нескольких недель. Это объясняется тем, что прием агонистов не только способствует кратковременной стимуляции постсинаптических рецепторов, но и, по всей видимости, позволяет восполнять запасы собственного дофамина в пресинаптических терминалях, которые организм и использует в случае отмены препарата [2]. Кроме того, длительное применение АДР приводит к перестройке и увеличению общей чувствительности дофаминергических рецепторов, что также позволяет поддерживать компенсацию пациента за счет лучшей восприимчивости к эндогенной аутоstimуляции. В любом случае начало терапии с АДР позволяет максимально полно и длительно использовать собственный синтезируемый дофамин и отсрочить время назначения препаратов, содержащих леводопу. Отодвигание сроков начала приема леводопы в значительной степени позволяет снизить риски развития моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий, при том что эффективность АДР и препаратов леводопы на ранних стадиях относительно сопоставима. Надо отметить, что в большинстве исследований эффективность терапии оценивалась по коррекции двигательного дефицита, ведь именно моторные симптомы доминируют на начальных стадиях болезни, определяя инвалидизацию больных. Однако по мере развития заболевания все большее значение приобретают немоторные симптомы (когнитивные, аффективные, вегетативные, нарушение сна и др.), каждый из которых также может значительно ухудшать качество жизни пациентов и требовать дополнительной коррекции [3].

Немоторные эффекты агонистов дофаминовых рецепторов у пациентов с болезнью Паркинсона. Влияние на аффективный статус

Различные немоторные эффекты АДР определяются тем, что их действие не ограничивается локальным эффектом на дофаминергические нейроны черной субстанции. Так, стимуляция D₃-рецепторов лимбической системы может лежать в основе антидепрессивного эффекта данного класса препаратов. Депрессия при БП является

частым симптомом, и это неудивительно: получая диагноз прогрессирующего заболевания, неизбежно приводящего к тяжелому двигательному ограничению, у любого адекватно оценивающего ситуацию человека можно ожидать реактивные эмоциональные расстройства. Апатия, депрессия, ангедония (невозможность радоваться жизни) у значительного количества пациентов с БП развиваются еще до клинического дебюта двигательных расстройств на так называемой премоторной стадии, что не позволяет рассматривать депрессию исключительно как реактивное состояние. Основной обсуждаемой причиной развития аффективных нарушений является нейромедиаторный дисбаланс. Причем в качестве основного нейротрансмиттера обсуждается не серотонин (серотонинергическая система остается относительно сохранной вплоть до поздних стадий), а дофамин и в меньшей степени норадреналин [4]. Именно дефицитом дофамина, который является ключевым химическим соединением системы вознаграждения и отвечает за получение удовольствия, можно объяснить основные апатические черты депрессии при БП: снижение мотивации, выраженную ангедонию, эмоциональную ригидность. Дофаминергические препараты вызывают стимуляцию лимбических – вентральной части полосатого тела и двигательных структур – дорсальной части полосатого тела, стимулируют систему вознаграждения и удовольствия, что и объясняет наличие у этих препаратов антидепрессивного эффекта. Считается, что апатия и эйфория, как акинезия и дискинезия, лежат на противоположных концах спектра дофаминергических проявлений, отражая гипо- и гипердофаминергические состояния [5]. Поэтому при высокой сенсibilизации дофаминергических рецепторов лимбической системы у пациента может развиваться импульсивно-компульсивное расстройство (ИКР), в основе которого лежат состояние эйфории и желание получать удовольствие. Чаще всего ИКР проявляется в виде патологической склонности к азартным играм, гиперсексуальности и компульсивным хождениям по магазинам, но может быть в виде расстройства пищевого поведения, клептомании и других асоциальных поступков. Надо отметить, что развитие ИКР возможно при приеме любого класса дофаминергических средств (ингибиторов моноаминоксидазы, иногда леводопы), однако чаще всего данные нарушения связаны с приемом АДР, причем не только по поводу БП, но и у пациентов с синдромом беспокойных ног (СБН), а иногда на фоне лекарственной терапии гиперпролактинемии [6]. Учитывая, что развитие ИКР связано со стимуляцией дофаминергических рецепторов D_3 -подтипа стриатума и лимбической системы, чем сильнее у препарата сродство к данным рецепторам, тем выше у него риск развития нарушений импульсного контроля. На данный момент в целом относительный риск развития ИКР в группе АДР выглядит следующим образом: прамипексол > ропинирол > ротигодин > апоморфин. Опасность осложнений в виде ИКР, по всей видимости, определяется генетической предрасположенностью, поэтому не стоит отказываться от эффективной терапии из-за риска побочных эффектов. В отсутствие сенсibilизации рецепторов

(которая, вероятно, определяется генетическим полиморфизмом) АДР будут действовать только в плюс, позволяя уменьшить проявление апатии и депрессии, улучшить мотивацию и тропность к реабилитационным мероприятиям. Некоторые исходные особенности работы дофаминергической системы, которые могут предрасполагать к развитию осложнений, подтверждают и тот факт, что ИКР чаще развивается у пациентов, склонных к самоизоляции, низкомотивированных, не склонных к творческой деятельности (т. е. у людей с гиподофаминергическими чертами личности) [7].

В тех же случаях, когда частичная эйфория на прием агонистов дофаминовых рецепторов все же появилась, можно попробовать использовать ее во благо, ведь другими проявлениями гипердофаминергического состояния являются появление и усиление креативности у больного. Считается, что это может развиваться сразу в силу нескольких причин. Во-первых, пациенты получают больше удовольствия от данного вида деятельности. Во-вторых, мелкие детали, необходимость что-то собирать частично переключаются с проявлениями ИКР в силу общности механизмов, поэтому пациенты могут с радостью заниматься аппликациями, конструированием, прорисовыванием и т. д. А в качестве третьей причины обсуждаются десоциализация и утрата представлений о каких-то общепринятых нормах за счет дисбаланса между неокортексом и структурами лимбической системы в пользу активации последней. Утрата привычного взгляда и навязанных представлений позволяет взглянуть на различные предметы и окружающую обстановку с иной стороны, увидеть мир по-новому, включить фантазию. Поэтому часто такие больные внезапно начинают заниматься творческой деятельностью, при этом часть из них никогда ничем подобным ранее не увлекалась. Описано, что чаще всего пациенты начинают рисовать, но также могут собирать декоративные конструкции, заниматься коллекционированием, декупажем, скрапбукингом и другими прикладными техниками. Некоторые из них увлечены сразу несколькими видами деятельности, а также перенимают друг у друга креативные идеи и начинают свою творческую активность после общения с другими пациентами. Креативность, в отличие от ИКР, – это позитивная сторона терапии. Креативность можно использовать в целях улучшения качества жизни пациентов с БП, когда создание условий для творчества позволяет больным чувствовать себя более реализованными и активными, несмотря на наличие болезни [8].

СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ АГОНИСТАМИ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ВНЕ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Применение агонистов дофаминовых рецепторов при первичных аффективных расстройствах

Учитывая доказанную возможность АДР снижать проявление апатии и депрессии не только у пациентов с БП, но и при СБН и других состояниях, возник клинический интерес попробовать применять эту группу препаратов

у тех пациентов, у которых нейропсихиатрические симптомы развиваются не в рамках неврологических заболеваний, а первично. Так, в нескольких исследованиях была показана эффективность назначения АДР при лечении тяжелых аффективных расстройств как в рамках монотерапии, так и в комбинации с антидепрессантами [9]. При депрессии назначение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и трициклических антидепрессантов косвенно увеличивает внеклеточный дофамин, главным образом в префронтальной коре, и считается, что их эффективность частично связана со способностью влиять на дофаминергическую нейротрансмиссию. Исследования показали, что аугментация антидепрессантов добавлением АДР эффективна. Так, назначение ропинирола при биполярном расстройстве приводило к снижению частоты маниакального переключения и тяжести заболевания, а также уменьшению выраженности депрессии [10]. Существуют достаточно убедительные доказательства эффективности прамипексола в лечении первичных психиатрических расстройств [10, 11]. Несмотря на то что не все исследования дают однозначные результаты, использование АДР для коррекции первичных аффективных расстройств видится весьма перспективным.

Антидепрессивный эффект АДР вызвал интерес к применению данного лекарственного класса в терапии различных зависимостей. Тем более, что склонность к патологическим пристрастиям в настоящее время связывают с генетическими особенностями работы дофаминергических систем: пациенты, имеющие определенные полиморфизмы генов, кодирующих переносчик дофамина и дофаминергические рецепторы, более склонны к формированию зависимостей, чем те пациенты, которые данного полиморфизма не имели [12]. Стимуляция системы вознаграждения и частичная компенсация того удовольствия, которое человек ожидает получить в силу вредных привычек, делает АДР возможным перспективным средством в лечении таких пациентов. Так, апоморфин сейчас активно изучается по данному направлению, и эти исследования демонстрируют неплохие результаты [13].

Влияние на сон

АДР достоверно улучшают качество сна у пациентов с БП. Связано это с тем, что препараты уменьшают ночную акинезию, пациент может легче поворачиваться в кровати и не лежать подолгу в одной позе, так и с центральной стимуляцией зон сна. В исследованиях сообщалось, что АДР, в большей степени ротигодин и в меньшей прамипексол и ропинирол, приводят к стимуляции дофаминовых рецепторов D_1 , благотворно влияя на архитектуру сна, и даже в некоторых случаях снижают рефлекс мочеиспускания, уменьшая выраженность никтурии, которая часто является причиной ночных пробуждений пациентов [14].

Однако улучшение сна на фоне приема АДР отмечается не только у пациентов с БП. Впервые о таком непротивопаркинсоническом назначении АДР заговорили очень рано: практически сразу же после одобрения АДР для

использования у пациентов с БП они были разрешены для лечения СБН [15]. СБН (болезнь Уиллиса – Экбома) является двигательным расстройством, преимущественно с вовлечением ног, характеризующимся неприятными ощущениями с непреодолимой потребностью двигать конечностями, которое обычно начинается или усиливается во время бездействия и может уменьшаться при движении, а в тяжелых случаях возникать в дневное время и вовлекать руки. Необходимость двигать ногами нарушает физиологические ритмы организма, потому что в часы предполагаемого отдыха пациенту приходится ходить [16]. Патофизиология данного расстройства неоднозначна, и не всегда в его основе лежит нейродегенеративный процесс, однако несомненно, что в развитии данных симптомов одну из ключевых ролей играют дофаминергические нарушения и дефицит железа [17]. Хронические сенсомоторные симптомы требуют длительной лекарственной терапии. Одним из наиболее эффективных на данный момент направлений лечения СБН является прием АДР. Эффект от данных препаратов связан с активацией дофаминовых рецепторов D_3 , которые широко экспрессируются в спинном мозге и обладают тормозящим действием на сенсорную систему, повышая порог проводимости дизестезических расстройств. Уменьшение неприятных ощущений приводит к исчезновению необходимости движения, и пациент может спокойно спать ночью [18].

К сожалению, сама терапия АДР, несмотря на первоначальное улучшение состояния, со временем приводит к усилению клинических проявлений СБН с развитием феномена аугментации (усиления), вновь нарушая сон больного. Это объясняют сопутствующей активацией подтипа дофаминовых рецепторов D_1 , происходящей из-за общего увеличения концентрации дофамина на фоне терапии и перекрестной активации рецептора D_1 из-за отсутствия полной селективности АДР. Дофаминовые D_1 -рецепторы относятся к рецепторам, повышающим двигательную активность, их активизация усугубляет двигательное беспокойство пациента и способствует развитию бессонницы. На данный момент развитие феномена аугментации характерно для всех известных АДР, используемых для лечения СБН. При этом некоторые из них, например прамипексол, обладают, с одной стороны, более высокой эффективностью купирования СБН, с другой – имеют и больший риск развития аугментации в дальнейшем. Ропинирол, обладая более избирательным сродством к рецептору D_3 , также оказался эффективным для лечения СБН, при этом в меньшей степени обладал риском усиления симптомов в дальнейшем. Эффективность ропинирола была подтверждена в клинических исследованиях с улучшением субъективных показателей качества сна в виде увеличения общего времени и глубины ночного сна и уменьшения дневной сонливости [19]. Кроме того, ропинерол достоверно способствовал уменьшению депрессивной симптоматики, которая часто сопутствует пациентам с СБН, что важно, учитывая, что многие антидепрессанты могут усиливать нарушение сна и неприятные ощущения в ногах у этих пациентов [20].

Терапия фибромиалгии

Учитывая способность АДР снижать неприятные ощущения в ногах при СБН, а также их антидепрессивный эффект, возник интерес к применению данной группы препаратов у пациентов с таким тяжелым аффективно-болевым расстройством, как фибромиалгия. Она является заболеванием с низким порогом восприятия боли, аффективными расстройствами и мышечной слабостью [21]. В основе его лежит сложная дисфункция нервной системы без пускового фактора, что представляет серьезную проблему для диагностики, лечения и профилактики данного заболевания. На данный момент считается, что ключевым моментом развития фибромиалгии является нарушение серотонинергической и дофаминергической передачи, соответственно, использование модуляторов данных систем может влиять на клинические проявления фибромиалгии [16]. Исследование на мышах с химически индуцированными фибромиалгическими симптомами, вызванными подкожным введением резерпина, позволило оценить эффективность препаратов СИОЗС вортиоксетина и АДР ропинирола на болевой порог, выраженность депрессии и тревоги, а также двигательные нарушения. Внутривенное введение вортиоксетина и ропинирола в дозе 10 мг/кг купировало тактильную аллодинию, при этом ропинирил проявлял свойства, подобные антидепрессантам, а вортиоксетин – подобные анксиолитикам, что можно учитывать при определении ведущих симптомов болезни [21, 22]. Интересен тот факт, что в другом исследовании у пациентов с ИКР часто в анамнезе был диагноз фибромиалгии, что вновь возвращает к мысли о возможной генетической предрасположенности к развитию такого симптомокомплекса на фоне врожденных особенностей нейромедиаторной передачи [23].

Терапия эректильной дисфункции

Гиперсексуальность, которую описывают в рамках развития ИКР при приеме АДР и считающуюся негативным проявлением действия препарата, можно считать положительным эффектом терапии при наличии у больного эректильной дисфункции. К сожалению, сегодня из всех препаратов группы АДР влияние на эректильную дисфункцию изучено только у апоморфина, на данный момент еще не зарегистрированного на территории РФ, однако предполагается, что и другие препараты этой группы могут оказывать положительный эффект и использоваться для лечения данного состояния [24, 25]. Чаще всего необходимость назначения нестандартных препаратов для пациентов с эректильной дисфункцией возникает тогда, когда они не могут принимать ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (например, нитраты). По результатам исследований апоморфин показал результаты лучше, чем плацебо и на 6–27% увеличивал число более успешных попыток полового акта у больных с эректильной дисфункцией. Обязательным условием для эффективности препарата было отсутствие у больного простатэктомии и сахарного диабета в анамнезе. На данный момент психогенная неорганическая эректильная

дисфункция остается одним из самых частых вариантов сексуальных нарушений, влияющих на качество жизни больных, однако центральные механизмы развития данного состояния изучены недостаточно. В единичных исследованиях на самцах крыс, помещенных в условия стресса и формирования неорганической эректильной дисфункции, было показано, что ее развитию может способствовать нарушение пути АДР D₂ в миндалине, а инфузии АДР с действием на этот рецептор могут способствовать восстановлению утраченной функции [26].

МОДИФИКАЦИЯ ТЕЧЕНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНОГО ПРОЦЕССА НА ФОНЕ ПРИЕМА АГОНИСТА ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ РОПИНИРОЛА

Потенциально возможная модификация течения болезни Паркинсона

Лечение БП представляет собой долгий путь коррекции клинических симптомов лекарственными препаратами на протяжении всей жизни больного. В основе БП лежит непрерывно прогрессирующий нейродегенеративный процесс, протекающий с гибелью дофаминергических нейронов черной субстанции и в конечном счете приводящий к полной обездвиженности пациента и смерти. За последние два десятилетия были предложены различные гипотезы, объясняющие течение БП. Среди них оксидантно-антиоксидантная теория, которая утверждает, что местное и системное окислительные повреждения, вызванные активными формами кислорода и другими свободными радикалами, могут способствовать дегенерации дофаминергических нейронов [27]. В посмертных исследованиях тканей головного мозга пациентов с БП было описано накопление окисленных макромолекул, включая липиды, белки и нуклеиновые кислоты. Отмечено влияние окислительного стресса и на стимуляцию агрегации α -синуклеина. Большую роль в развитии БП также играют дисфункция митохондрий, нарушение работы убиквитин-протеасомной системы и ошибки в процессах апоптоза и аутофагии. Поиск лекарств, эффективно модифицирующих течение БП, уже на протяжении многих лет является серьезной проблемой для исследователей [28]. На данный момент известно, что АДР прамипексол и ропинирил могут замедлять скорость гибели дофаминергических нейронов за счет антиоксидантного эффекта, стабилизации митохондрий и замедления апоптоза – т. е. противоположным действием основных механизмов течения нейродегенеративного процесса при БП [27, 29]. Учитывая это, целесообразно назначение данных препаратов в максимально ранние сроки от клинического дебюта заболевания, а при такой возможности и на доклинической стадии болезни для возможно максимального замедления течения нейродегенеративного процесса [30].

С появлением нанотехнологий появилась возможность как повышать биодоступность, так и увеличивать эффективность препаратов, производя наноконъюгаты лекарств. Интересны работы по оценке действия наноконъюгата

ропинирола серебра для лечения БП на смоделированном варианте БП у мухи дрозофилы. Сочетание данных лекарственных препаратов вызвало более заметное замедление дегенерации нейронов по сравнению с приемом одного ропинирола. Объясняется это большим торможением избыточных окислительных процессов в головном мозге за счет инактивации свободных радикалов, а также снижения активности моноаминоксидазы и митохондриальных ферментов, катализирующих окисление моноаминов. Комбинированный препарат оказался эффективнее в снижении активности моноаминоксидазы по сравнению не только с ропиниолом, но и леводопой (соответственно в 2,02, 1,28 и 1,36 раза), данная положительная закономерность распространялась и на скорость апоптоза нейронов и накопление α -синуклеина. Монотерапия препаратами серебра такого эффекта не имела, что говорит о необходимости сочетания серебра с ропиниолом. По клинической оценке мухи, принимавшие нанокомпозит, лучше прыгали и летали и имели более сохраненные когнитивные функции, чем мухи с БП на фоне приема одного ропинирола, что говорит об эффективности препарата как для моторных, так и для немоторных проявлений БП. Использование нанокомпозитов в дальнейшем может открыть путь для синтеза новых эффективных лекарственных форм, модифицирующих течение БП на основе уже имеющихся противопаркинсонических препаратов. Но пока это находится на уровне исследований, что требует подтверждения выводов уже на большем клиническом материале [31].

Потенциально возможная модификация течения бокового амиотрофического склероза

Потенциальная возможность сдерживания нейродегенеративного процесса с помощью АДР может рассматриваться как вариант лечения некурабельных нейродегенеративных заболеваний. Одной из таких болезней является боковой амиотрофический склероз (БАС). Это фатальное нейродегенеративное заболевание, приводящее к неминуемой гибели больного в короткие сроки и на данный момент имеющее ограниченные варианты патогенетической терапии и отсутствие возможности этиотропного лечения. Основные сложности в разработке действенных терапевтических схем при БАС заключаются в генетической, нейропатологической и клинической гетерогенности заболевания с разными особенностями течения патогенеза. На данный момент диагностировано около 25 генных мутаций, которые потенциально могут приводить к гибели мотонейрона. Однако даже в процессе апоптоза могут превалировать разные механизмы патогенеза у каждого отдельного пациента: нарушения белкового гомеостаза, сбои в метаболизме РНК (рибонуклеиновой кислоты); нарушения в работе аксонального транспорта и работе цитоскелета; цитотоксичность, в т. ч. за счет изменения активности глиальных клеток, но все процессы в конечном счете все равно приведут к гибели мотонейрона [32].

На данный момент продолжают клинические испытания потенциальной эффективности АДР ропинирола при лечении пациентов с БАС. Несмотря на основную

направленность действия ропинирола как АДР, в отношении БАС вероятные дофамин-зависимые механизмы очень скромны. Предполагают, что, возможно, через активацию D_2/D_3 -рецепторов происходит стимуляция аутофагии, приводящая в итоге к саногенетической деградации или разборке аномальных РНК-белковых комплексов в мотонейроне. При этом основным предполагаемым механизмом действия ропинирола при БАС является недофаминергический путь. Данный механизм ропинирола в первую очередь направлен на коррекцию внутриклеточного метаболизма и инактивацию внеклеточной токсичности [33]. Здесь в основе возможных механизмов замедления патогенеза болезни, так же как при БП, лежит подавление окислительного стресса, а также уменьшение агрегации белков TDP-43 и FUS. К сожалению, в случаях БАС с мутацией SOD-1 положительного эффекта от назначения ропинирола в работах отмечено не было, что, вероятно, связано с особенностями развития патогенетического процесса при данной мутации. Но мутация в гене SOD-1 встречается достаточно редко, таким образом, использование ропинирола потенциально возможно у большинства пациентов с БАС, так как направлено в основном на общие механизмы гибели мотонейрона, а именно – окислительный стресс. Возможность влияния ропинирола на окислительный стресс при БАС обеспечивается особенностями его структуры: в условиях физиологического pH ропиниол находится в форме липофильного катиона, что позволяет ему легко проникать в цитозоль и достигать внутренней мембраны митохондрий, имеющей высокий отрицательный заряд [34]. Поскольку митохондрии также являются источником продукции активных форм кислорода, митохондриально-направленные катионные молекулы с антиоксидантной активностью, такие как ропиниол, скорее всего, будут подходящими митохондриально-защитными агентами при БАС. На данный момент эффективность действия ропинирола при БАС составляет 73% случаев *in vitro*, что превышает показатели экспериментальной эффективности цефтриаксона и декспрамипексола, которые также рассматриваются в качестве возможных препаратов для лечения БАС. Однако для подтверждения эффективности препаратов необходимо проведение исследований *in vivo*, которые на данный момент еще не завершены. В дальнейшем можно будет понять, займет ли ропиниол место в лечении пациентов с БАС или нет, для этого важно будет учитывать подклассы БАС на основе клинических проявлений, биомаркеров и геномной информации, чтобы определить наиболее эффективные препараты для каждого подкласса заболевания [35].

НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ АГОНИСТОВ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Использование антиоксидантных свойств противопаркинсонических препаратов в условиях гипоксии клеток мозга является патогенетически обоснованным и очень перспективным направлением для терапии острой и хро-

нической цереброваскулярной недостаточности. Инфаркт головного мозга характеризуется первоначальной ишемией участка мозга с последующим развитием реперфузии. Считается, что потеря митохондриальной функции из-за ишемии в виде окислительного стресса и активации факторов апоптоза играет решающую роль в развитии вторичного повреждения и последующей гибели нейронов головного мозга. Неоднократно обсуждалось, что АДР D_2/D_3 -рецепторов способствуют нейропротекции при БП именно за счет механизмов стабилизации работы митохондрий, уменьшения количества свободных радикалов и регуляции апоптоза [36]. Применение данных препаратов в острый период повреждения клеток мозга при инфаркте может влиять как на формирование очага повреждения, так и на клинический исход инсульта. Было проведено исследование реакции нейронов головного мозга крыс на ишемию при моделировании ишемического инсульта путем транзиторной окклюзии артерии. Крысам временно пережимали среднюю мозговую артерию, а затем вводили ропинирол в дозе 10 и 20 мг/кг массы тела через 6, 12 и 18 ч после окклюзии. Гистологически в группе с ропиниролом было отмечено уменьшение площади инфаркта по сравнению с плацебо, что указывало на наличие большего количества жизнеспособных нейронов и правильно работающих митохондрий. По данным нейрохимического анализа применение ропинирола снизило выработку активных форм кислорода, улучшило потенциал митохондриальной мембраны и коэффициент дыхания, тем самым обеспечив положительное влияние на биоэнергетику митохондрий и жизнеспособность клетки. Кроме того, применение ропинирола блокировало переход цитохрома C из митохондрий в цитозоль, замедляя механизмы апоптоза [37, 38]. Клинически в группе с ропиниролом также было отмечено большее восстановление силы, координации и походки крыс, что, несомненно, позволяет рассматривать ропинирол как препарат для возможного использования в острый период инфаркта мозга, который может повысить шансы на хорошее восста-

новление и исход инсульта [39]. Положительные экспериментальные результаты при инсульте отмечены и при использовании другого АДР – прамипексола, что дополнительно подтверждает наличие положительного действия против гипоксии данной группы препаратов. Имеются отдельные работы по эффективности использования у пациентов с хроническим цереброваскулярным заболеванием еще одного варианта АДР – пирибедила. Вероятно, одним из механизмов его действия в данной ситуации также является потенциально тормозящее действие на окислительные процессы в нейронах. В дальнейшем можно рассмотреть возможность проведения клинических исследований использования АДР как при острой, так и при хронической сосудистой недостаточности для окончательного определения их эффективности у данной группы больных [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Знание механизма действия и точки приложения лекарственного препарата позволяет фармакологически обоснованно использовать его в нестандартных ситуациях и получать неожиданно ожидаемые положительные результаты лечения. Из всех АДР у ропинирола наиболее перспективно изучение нестандартных сфер применения за счет доказанного антиоксидантного действия. Это важно у пациентов с БП, когда дополнительные механизмы позволяют нам надеяться на то, что, помимо симптоматического эффекта, препарат будет способствовать защите нейронов от повреждения, замедляя прогрессирование болезни. Не менее важно это и в перспективе лечения других тяжелых нейродегенеративных и сосудистых патологий, где классический противопаркинсонический препарат приобретает совершенно новое свойство.



Поступила / Received 27.01.2022

Поступила после рецензирования / Revised 14.02.2022

Принята в печать / Accepted 18.02.2022

Список литературы / References

1. Левин О.С., Чимагомедова А.Ш., Яковлева О.В. Мифология болезни Паркинсона: от леводофобии к агонистофобии. *Медицинский совет*. 2020;(19):31–40. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-19-31-40>. Levin O.S., Chimagomedova A.S., Yakovleva O.V. Mythology of Parkinson's disease: from levodopa phobia to dopamine agonist phobia. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(19):31–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-19-31-40>.
2. Левин О.С. Долгосрочная дофаминергическая терапия болезнью Паркинсона. *Медицинский совет*. 2017;(10):74–80. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-10-74-80>. Levin O.S. Long-term dopaminergic therapy of Parkinson disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(10):74–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-10-74-80>.
3. Левин О.С., Артемьев Д.В., Бриль Е.В., Кулуа Т.К. Болезнь Паркинсона: современные подходы к диагностике и лечению. *Практическая медицина*. 2017;1(1):45–51. Режим доступа: <http://pmarchive.ru/el-arxiv/arxiv-za-2017-god/prakticheskaya-medicina-1-102-2017-nevrologiya-2/>. Levin O.S., Artemyev D.V., Bril E.V., Kulua T.K. Parkinson's disease: modern approaches to diagnosis and treatment. *Practical Medicine*. 2017;1(1):45–51. (In Russ.) Available at: <http://pmarchive.ru/el-arxiv/arxiv-za-2017-god/prakticheskaya-medicina-1-102-2017-nevrologiya-2/>.
4. Garcia-Ruiz P, Martinez Castriello J, Desojo L. Creativity related to dopaminergic treatment: A multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;63:169–173. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.02.010>.
5. Moore T.J., Glenmullen J., Mattison D.R. Reports of pathological gambling, hypersexuality, and compulsive shopping associated with dopamine receptor agonist drugs. *JAMA Intern Med*. 2014;174(12):1930–1933. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.5262>.
6. Garcia-Ruiz P.J., Martinez Castriello J.C., Alonso-Canovas A., Herranz Barcenas A., Vela L., Sanchez Alonso P. et al. Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: a multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(8):840–844. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306787>.
7. Garcia-Ruiz P. Impulse Control Disorders and Dopamine-Related Creativity: Pathogenesis and Mechanism, Short Review, and Hypothesis. *Front Neurol*. 2018;9:1041. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01041>.
8. Seeman P. Parkinson's disease treatment may cause impulse-control disorder via dopamine D3 receptors. *Synapse*. 2015;69(4):183–189. <https://doi.org/10.1002/syn.21805>.
9. Gershon A., Amiaz R., Shem-Devid H., Grunhaus L. Ropinirole Augmentation for Depression: A Randomized Controlled Trial Pilot Study. *J Clin Psychopharmacol*. 2019;39(1):78–81. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000984>.
10. Capote H., Rainka M., Westphal E., Beecher J., Gengo F. Ropinirole in Bipolar Disorder: Rate of Manic Switching and Change in Disease Severity. *Perspect Psychiatr Care*. 2018;54(2):100–106. <https://doi.org/10.1111/ppc.12205>.
11. Taylor W., Zald D., Felger J., Christman S., Claassen D., Horga G. et al. Influences of dopaminergic system dysfunction on late-life depression.

- Mol Psychiatry*. 2021;10.1038/s41380-021-01265-0. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01265-0>.
12. Dionys V, Sienaert P. Pramipexole in bipolar depression: a literature review and clinical recommendations. *Tijdschr Psychiatr*. 2021;63(9):658–664. (In Dutch) Available at: <http://www.tijdschriftvoorspsychiatrie.nl/assets/articles/63-2021-9-artikel-dionys.pdf>.
 13. Jiang D, Jiang L, Wang Y, Li M. The role of pramipexole in the treatment of patients with depression and Parkinson's disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian J Psychiatr*. 2021;61:102691. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2021.102691>.
 14. Taguchi S, Koide H, Oiwa H, Hayashi M, Ogawa K, Ito C et al. Antiparkinsonian drugs as potent contributors to nocturnal sleep in patients with Parkinson's disease. *PLoS ONE*. 2021;16(7):e0255274. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255274>.
 15. Gossard T.R., Trotti L.M., Videnovic A., St Louis E.K. Restless Legs Syndrome: Contemporary Diagnosis and Treatment. *Neurotherapeutics*. 2021;18(1):140–155. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01019-4>.
 16. Koo B. Restless Leg Syndrome Across the Globe: Epidemiology of the Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom Disease. *Sleep Med Clin*. 2015;10(3):189–205. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2015.05.004>.
 17. Ахмадулина А.О., Левин О.С., Полуэктов М.Г. Синдром беспокойных ног при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(10–2):80–88. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012010280>.
 18. Turrini A, Raggi A., Calandra-Buonaura G., Martinelli P, Ferri R., Provini F. Not only limbs in atypical restless legs syndrome. *Sleep Med Rev*. 2018;38:50–55. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.03.007>.
 19. Yulug B., Hanoglu L. Pramipexole Responsive Neck Numbness: The Therapeutic Role of Dopamine Agonists in the Spinal Cord Indicating to a Common Spinal Pathophysiology with Restless Leg Syndrome (RLS)? *Curr Clin Pharmacol*. 2016;11(3):221–222. <https://doi.org/10.2174/1574884711666160719162015>.
 20. McCall C.A., Winkelman J.W. Respiratory-Related Leg Movements of Sleep Are Associated With Serotonergic Antidepressants But Not Bupropion. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(9):1569–1576. <https://doi.org/10.5664/jcs.m.7338>.
 21. Satat K., Furgata-Wojas A. Serotonergic Neurotransmission System Modulator, Vortioxetine, and Dopaminergic D₂/D₃ Receptor Agonist, Ropinirole, Attenuate Fibromyalgia-Like Symptoms in Mice. *Molecules*. 2021;26(8):2398. <https://doi.org/10.3390/molecules26082398>.
 22. Lindenbach D., Das B., Conti M., Meadows S., Dutta A., Bishop C. D-512, a novel dopamine D_{2/3} receptor agonist, demonstrates greater anti-Parkinsonian efficacy than ropinirole in Parkinsonian rats. *Br J Pharmacol*. 2017;174(18):3058–3071. <https://doi.org/10.1111/bph.13937>.
 23. Pehrson A., Jeyarajah T., Sanchez C. Regional distribution of serotonergic receptors: a systems neuroscience perspective on the downstream effects of the multimodal-acting antidepressant vortioxetine on excitatory and inhibitory neurotransmission. *CNS Spectr*. 2016;21(2):162–183. <https://doi.org/10.1017/S1092852915000486>.
 24. Mohee A., Bretshtajn L., Eardley I. The evaluation of apomorphine for the treatment of erectile dysfunction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012;8(11):1447–1453. <https://doi.org/10.1517/17425255.2012.727797>.
 25. Mulhally J. Sublingual apomorphine for the treatment of erectile dysfunction. *Expert Opin Investig Drugs*. 2002;11(2):295–302. <https://doi.org/10.1517/13543784.11.2.295>.
 26. Guillén V., Rueda J., Lopez-Argumedo M., Solà I., Ballesteros J. Apomorphine for the Treatment of Erectile Dysfunction: Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Sex Behav*. 2020;49(8):2963–2979. <https://doi.org/10.1007/s10508-020-01817-5>.
 27. Motyl J., Przykaza Ł., Boguszewski P., Kosson P., Strosznajder J. Pramipexole and Fingolimod exert neuroprotection in a mouse model of Parkinson's disease by activation of sphingosine kinase 1 and Akt kinase. *Neuropharmacology*. 2018;135:139–150. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.02.023>.
 28. Cooper J., Van Raamsdonk J. Modeling Parkinson's Disease in *C. elegans*. *J Parkinsons Dis*. 2018;8(1):17–32. <https://doi.org/10.3233/JPD-171258>.
 29. Sarkar S., Feany M. Precision Medicine on the Fly: Using Drosophila to Decipher Gene-Environment Interactions in Parkinson's Disease. *Toxicol Sci*. 2021;182(2):159–167. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab060>.
 30. Varga S., Qi C., Podolsky E., Lee D. A new Drosophila model to study the interaction between genetic and environmental factors in Parkinson's disease. *Brain Res*. 2014;1583:277–286. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.08.021>.
 31. Naz F., Rahul, Fatima M., Naseem S., Khan W., Mondal A., Siddique Y. Ropinirole silver nanocomposite attenuates neurodegeneration in the transgenic *Drosophila melanogaster* model of Parkinson's disease. *Neuropharmacology*. 2020;177:108216. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108216>.
 32. Takahashi S., Morimoto S., Okano H. Ropinirole Hydrochloride, a Candidate Drug for ALS Treatment. *Brain Nerve*. 2019;71(9):943–952. <https://doi.org/10.11477/mf.1416201386>.
 33. Morimoto S., Takahashi S., Fukushima K., Saya H., Suzuki N., Aoki M. et al. Ropinirole hydrochloride remedy for amyotrophic lateral sclerosis – Protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-center, and open-label continuation phase I/IIa clinical trial (ROPALS trial). *Regen Ther*. 2019;11:143–166. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2019.07.002>.
 34. Okano H., Yasuda D., Fujimori K., Morimoto S., Takahashi S. Ropinirole, a New ALS Drug Candidate Developed Using iPSCs. *Trends Pharmacol Sci*. 2020;41(2):99–109. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.12.002>.
 35. Takahashi S., Morimoto S., Fukushima K., Nakahara J., Okano H. Ropinirole Hydrochloride for ALS. *Brain Nerve*. 2019;71(11):1279–1288. <https://doi.org/10.11477/mf.1416201438>.
 36. Salman M., Tabassum H., Parvez S. Nrf2/HO-1 mediates the neuroprotective effects of pramipexole by attenuating oxidative damage and mitochondrial perturbation after traumatic brain injury in rats. *Dis Model Mech*. 2020;13(8):dmm045021. <https://doi.org/10.1242/dmm.045021>.
 37. Dudhipala N., Gorre T. Neuroprotective Effect of Ropinirole Lipid Nanoparticles Enriched Hydrogel for Parkinson's Disease: In Vitro, Ex Vivo, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation. *Pharmaceutics*. 2020;12(5):448. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12050448>.
 38. Andrabi S., Ali M., Tabassum H., Parveen S., Parvez S. Pramipexole prevents ischemic cell death via mitochondrial pathways in ischemic stroke. *Dis Model Mech*. 2019;12(8):dmm033860. <https://doi.org/10.1242/dmm.033860>.
 39. Andrabi S., Tabassum H., Parveen S., Parvez S. Ropinirole induces neuroprotection following reperfusion-promoted mitochondrial dysfunction after focal cerebral ischemia in Wistar rats. *Neurotoxicology*. 2020;77:94–104. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2019.12.004>.
 40. Sanderson T., Reynolds C., Kumar R., Przyklen K., Hüttemann M. Molecular mechanisms of ischemia-reperfusion injury in brain: pivotal role of the mitochondrial membrane potential in reactive oxygen species generation. *Mol Neurobiol*. 2013;47(1):9–23. <https://doi.org/10.1007/s12035-012-8344-z>.

Информация об авторах:

Васенина Елена Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; hel_vas@mail.ru

Ганькина Ольга Александровна, к.м.н., ассистент кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ganya1987@mail.ru

Левин Олег Семенович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; neurolev@mail.ru

Information about the authors:

Elena E. Vassenina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology with a Course of Reflexology and Manual Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; hel_vas@mail.ru

Olga A. Gankina, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Neurology with a Course of Reflexology and Manual Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ganya1987@mail.ru

Oleg S. Levin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology with a Course of Reflexology and Manual Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; neurolev@mail.ru