

# Эффективность и безопасность пирибедила в сравнении с прамипексолом в лечении ранней стадии болезни Паркинсона, по данным сетевого метаанализа

Материал подготовлен профессором, д. м. н., член-корр. РАН С. Н. Иллариошкиным

**Болезнь Паркинсона (БП)** остается важнейшей социально значимой проблемой современной медицины. Согласно имеющимся прогнозам, число лиц с этим заболеванием в 5 наиболее населенных странах Западной Европы и 10 наиболее населенных странах мира удвоится за период с 2005 по 2030 год.

Лечение БП на сегодня остается ориентированным на компенсацию имеющегося у пациентов центрального нейротрансмиссивного дисбаланса, и «золотым стандартом» в терапии признаются препараты биологического предшественника дофамина – леводопы. Однако в связи с неизбежностью возникновения серьезных побочных эффектов леводопы во многих схемах лечения пациентам в качестве терапии первого ряда рекомендуются агонисты дофаминовых рецепторов (АДР). На практике сегодня широко доступны четыре неэрготаминовых АДР – ропинирол, прамипексол, пирибедил и ротиготин. Получены определенные данные, что у пациентов с БП, которые начинают лечение препаратами АДР, вероятность последующего развития дискинезий и флуктуаций (а также их выраженность) меньше, чем в случае начала терапии с леводопы.

К настоящему времени проведено весьма небольшое число рандомизированных клинических исследований (РКИ) со сравнительной оценкой использования разных АДР у пациентов на ранних стадиях БП. В качестве альтернативы предложен **сетевой метаанализ (СМА)** – методология, получившая признание множества агентств по оценке лекарственных препаратов и международных профессиональных организаций, которая позволяет сопоставить эффективность определенных видов лечения, даже если их никогда не сравнивали между собой напрямую. Комбинация СМА с систематическим обзором литературы может предоставить исключительную возможность для формирования доказательных заключений, в том числе при сравнении таких известных представителей АДР, как прамипексол и пирибедил.

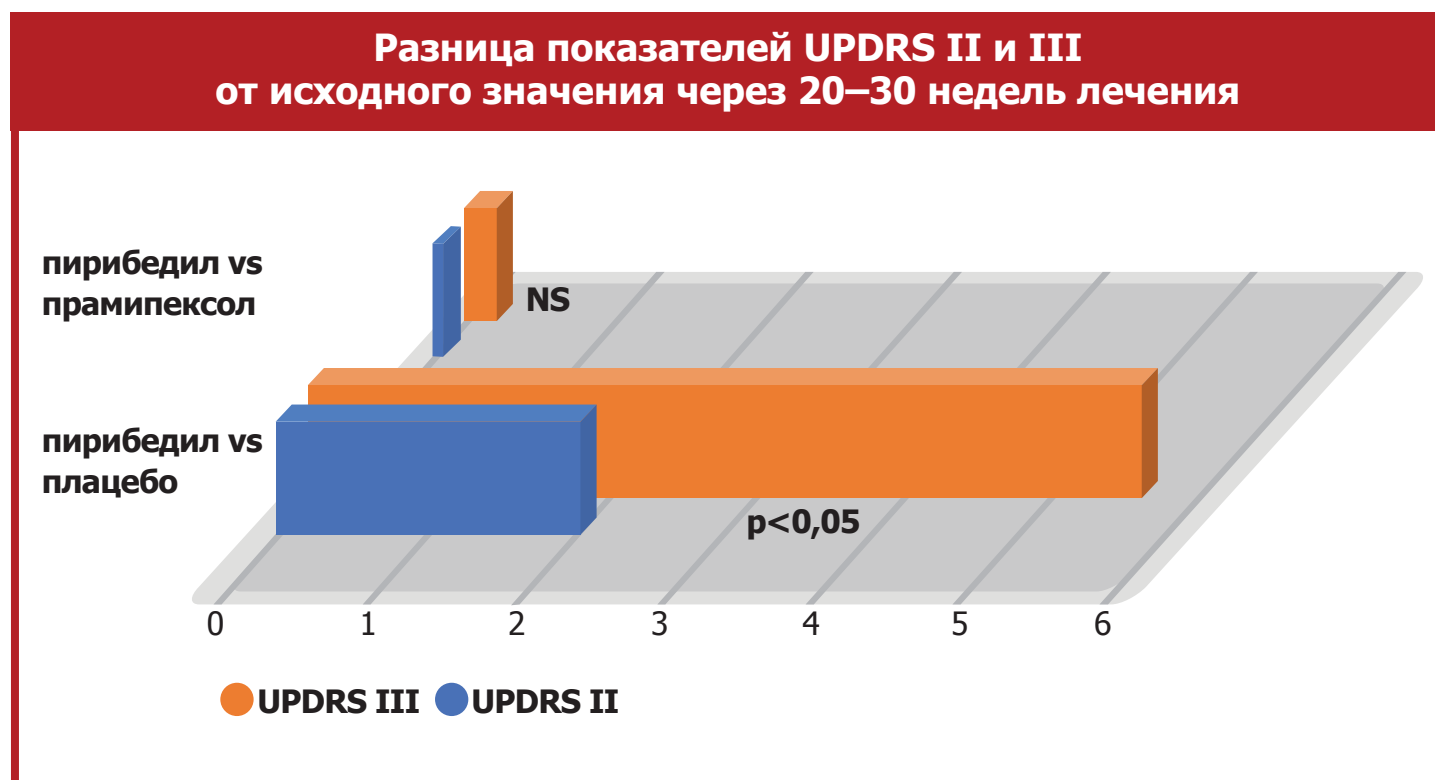
В настоящее время отсутствуют работы по сравнительной оценке прамипексола и пирибедила на ранних стадиях БП. В результате клиницисты при выборе неэрготаминовых АДР опираются на свое личное суждение, а не на научно обоснованные рекомендации. В связи с этим был проведен систематический обзор литературы и СМА для сравнения показателей безопасности и эффективности неэрготаминовых АДР прамипексола и пирибедила в разные временные точки от начала лечения и в разных клинических ситуациях в зависимости от длительности периода подбора дозы и частоты ответа в группе плацебо.

Был проведен систематический поиск по базам данных MEDLINE, Embase и Кокрейновского центрального регистра контролируемых исследований (по состоянию на 7 января 2020 г.) с целью выявления РКИ с оценкой эффективности пирибедила или прамипексола на ранних стадиях БП. Данные из подходивших исследований включали в Байесовские сетевые метаанализы моделей с фиксированными и случайными эффектами. Оценка риска систематической ошибки в каждом исследовании проводилась двумя независимыми экспертами в соответствии с Кокрейновским инструментом оценки риска систематической ошибки (Cochrane Risk of Bias Tool). Любые разногласия между рецензентами устранялись путем дискуссии.

В результате систематического обзора 1112 статей были выявлены 24 уникальные публикации, удовлетворяющие принятым критериям отбора. Исследования в целом были хорошо сбалансированными по исходным характеристикам пациентов. В целом риски систематической ошибки во включенных исследованиях были низкими, как показал анализ с помощью Кокрейновского инструмента оценки риска систематической ошибки. Основные исходные характеристики пациентов в сравниваемых группах (пирибедил vs плацебо или пирибедил vs прамипексол) были сходными.

Не было выявлено ни одного РКИ с прямым сравнением пирибедила и прамипексола, однако в 6 исследованиях имелись данные для прамипексола в сравнении с плацебо и в 2 исследованиях – данные для пирибедила в сравнении с плацебо, что позволило провести не прямые сравнения. Результаты в группе плацебо оказались значимо хуже, чем в группе пирибедила, при оценке изменений по II части шкалы UPDRS через 22–30 недель лечения по сравнению с исходными значениями (рис. 1). Значимых различий между

группами прамипексола и пирибедила при оценке изменений на фоне лечения по шкале UPDRS (часть II) для периодов от 22 до 30 недель и от 10 до 18 недель выявлено не было. Похожая тенденция наблюдалась и при сравнении с исходным уровнем изменений по шкале UPDRS, часть III: в группе плацебо результаты были значительно менее благоприятными, чем в группе пирибедила, на сроках от 22 до 30 недель (но не от 10 до 18 недель), при этом значимых различий между группами прамипексола и пирибедила отмечено не было.



**Рисунок 1.** Эффективность пирибедила в сравнении с прамипексолом и плацебо в лечении БП на ранних стадиях: систематический обзор литературы и сетевой метаанализ

При оценке безопасности было установлено, что у пациентов в группе плацебо, как правило, отмечалось меньшее число побочных эффектов, чем у пациентов в группе пирибедила, однако эти различия, за исключением случаев тошноты, не были статистически достоверными. Каких-либо достоверных различий между прамипексолом и пирибедилом по любому из показателей безопасности выявлено не было. В частности, не было установлено различий между препаратами на сроках 20–35 недель при оценке тревожности, запора, гипотензии, тошноты и сонливости. Частота указанных нежелательных явлений была в целом очень низкой во всех включенных в СМА исследованиях.

Результаты проведенного систематического обзора и СМА свидетельствуют о том, что неэрготаминовые АДР прамипексол и пирибедил значимо не отличаются по характери-

кам эффективности. Это касается изменения средней суммы баллов по шкале UPDRS, часть II (моторные аспекты в повседневной жизни) и часть III (исследование двигательных функций), по сравнению с исходным уровнем при анализе в срок от 10 до 18 недель и от 22 до 30 недель лечения (рис. 1).

Аналогичным образом данный СМА не выявил достоверных различий между прамипексолом и пирибедилом по частоте развития нежелательных явлений в оценивавшихся временных точках, хотя прием обоих препаратов ассоциировался с достоверно более высокой частотой развития тошноты по сравнению с плацебо. После поправки с учетом периода подбора дозы анализ удалось провести только для срока от 10 до 18 недель, и оценка изменений по шкале UPDRS, часть II и часть III, существенно не повлияла на полученные результаты.

Современные сетевые метаанализы имеют ряд преимуществ и ограничений. Так, среди выбранных для настоящего анализа РКИ, в которых приводились данные об изменении по шкале UPDRS, часть II и/или часть III, по сравнению с исходным уровнем и на сроках от 10 до 18 недель или от 22 до 30 недель, только в двух исследованиях оценивали эффективность пирибедила по отношению к плацебо. Кроме того, включение данных из исследований с более длительным периодом наблюдения (например, за 1–2 года в ряде отобранных публикаций), наряду с данными для гораздо более коротких периодов наблюдения, может привести к существенной гетерогенности по временному фактору. Это является особенно важным при организации СМА для такого неуклонно прогрессирующего заболевания, как БП. Проведенное исследование подчеркивает, что, хотя авторам удалось провести не прямые сравнения с использованием указанных выше методологий, продолжает иметь место клиническая равнозначность выбора пирибедила по сравнению с прамипексолом, в связи с чем на практике выбор препарата для лечения пациента должен основываться на личных предпочтениях врача и его соображениях по поводу безопасности.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Представленные в публикации результаты можно применить к пациентам, имеющим такие же характеристики, как и пациенты в РКИ, включенных в данную работу, а также к тем, кто получает похожие дозы препаратов. В частности, подобную эффективность можно ожидать у пациентов с оценкой  $<3$  по шкале Хен – Яра, тогда как у пациентов на более поздних стадиях заболевания имеющиеся различия в патофизиологии, терапевтических схемах, прогнозе и модификации эффекта могут привести к существенным различиям на практике.

При оценке возможностей для сравнения между пирибедилом и прамипексолом, проведенной после выполнения систематического поиска и скрининга публикаций, было установлено, что имеется определенная недостаточность данных для сравнения прамипексола с пирибедилом по ряду показателей безопасности. Также не было достаточно данных, чтобы выяснить, есть ли различия по влиянию лечения на отдельные моторные симптомы. Данные, включенные в анализ, свидетельствовали о том, что пирибедил особенно эффективен в отношении тремора, но, к сожалению, было недостаточно данных для сравнения эффекта на тремор пирибедила vs прамипексола. В будущем можно улучшить качество исследований терапии на ранних стадиях БП, если оценивать в них также изменения по субшкалам, используемым в исследованиях на поздних стадиях БП.

Проведение дополнительных исследований в этой области, особенно с целью сравнения пирибедила и прамипексола (в том числе с оценкой показателей безопасности) и преодоления фактора гетерогенности РКИ, позволит более точно сравнить эти два препарата, что имеет большое значение для клинической неврологии.

В целом представленный систематический обзор и СМА свидетельствуют о том, что у пациентов на ранних стадиях БП прамипексол и пирибедил в течение длительного времени демонстрируют одинаковую эффективность в отношении повседневной активности и моторных навыков, а также характеризуются повышенной частотой развития тошноты. Эти важные результаты нуждаются в подтверждении в будущих исследованиях на более репрезентативных выборках и на более обширных данных.

---

По материалам статьи:

Chen X., Ren C., Li J. et al. The Efficacy and Safety of Piribedil Relative to Pramipexole for the Treatment of Early Parkinson Disease: a Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. Clin. Neuropharm. 2020; 43: 100–106.