Анализ профиля и частоты нежелательных реакций противопаркинсонических препаратов: систематический обзор и метаанализ

Таппахов А.А.[1], Попова Т.Е.[2], Васильев А.И.[1], Говорова Т.Г.[1], Хабарова Ю.И.[2], Тимофеева К.А.[1], Шнайдер Н.А.[3, 4]
[1]ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» Минобрануки России, Якутск;
[2]ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», Якутск;
[3]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», Санкт-Петербург; [4]ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск
[1]Россия, 677000, Якутск, ул. Белинского, 58; [2]Россия 677000, Якутск, ул. Ярославского, 6/3; [3]Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3; [4]Россия, 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

В лечении болезни Паркинсона (БП) используются пять групп противопаркинсонических препаратов.
***Цель** настоящей работы – оценка предикторов и частоты нежелательных реакций (НР), ассоциированных с приемом противопаркинсонических препаратов.*
***Материал и методы.** Нами отобраны и проанализированы 18 клинических испытаний и рандомизированных контролируемых исследований. Для анализа мы объединили все зарегистрированные НР по каждому препарату, далее производили прямые сравнения с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95% ДИ).*
***Результаты и обсуждение.** Лучший профиль безопасности среди препаратов леводопы выявлен у леводопы/бенсеразида (ЛБ). Назначение леводопы/карбидопы (ЛК), по сравнению с приемом ЛБ, ассоциировалось с частым развитием тошноты (ОШ 2,8; 95% ДИ 1,51–5,21), аггравации паркинсонизма (ОШ 4,44; 95% ДИ 2,12–9,28) и головокружения (ОШ 3,32; 95% ДИ 1,5–7,33; p=0,002). Среди агонистов дофаминовых рецепторов наименьшее число НР выявлено у пирибедила. Головокружение более часто развивалось при назначении прамипексола и ропинирола в сравнении с назначением препаратов леводопы (ОШ 1,82; 95% ДИ 1,21–2,74 и ОШ 1,65; 95% ДИ 1,11–2,44 соответственно). С назначением прамипексола также были связаны повышенная дневная сонливость и развитие периферических отеков. При приеме пирибедила у 9,6% пациентов, напротив, выявлена артериальная гипертензия. Назначение амантадина сопровождалось более высоким, по сравнению с приемом прамипексола, шансом развития галлюцинаций (ОШ 2,27; 95% ДИ 1,24–4,12) и запоров (ОШ 2,40; 95% ДИ 1,14–5,05). Селегелин демонстрировал больший, в сравнении с разагилином, шанс развития головокружения (ОШ 3,40; 95% ДИ 1,76–6,55) и галлюцинаций (ОШ 4,30; 95% ДИ 1,83–10,09).*
***Заключение.** На основе исследования предложена схема взаимосвязи НР и их частоты с приемом противопаркинсонических препаратов. Мы надеемся, что результаты нашего исследования найдут свое клиническое применение и позволят врачам учитывать не только эффективность, но и ожидаемые риски НР при лечении БП.*

***Ключевые слова:** болезнь Паркинсона; леводопа; агонисты дофаминовых рецепторов; амантадин; ингибиторы МАО-В; персонализированная медицина; нежелательные реакции; метаанализ; систематический обзор.*
Контакты:** Алексей Алексеевич Таппахов; **dralex89@mail.ru
***Для ссылки:** Таппахов АА, Попова ТЕ, Васильев АИ и др. Анализ профиля и частоты нежелательных реакций противопаркинсонических препаратов: систематический обзор и метаанализ. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(3):75–81. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-75-81*

Profile and frequency of antiparkinsonian drugs adverse reactions: a systematic review and meta-analysis

Tappakhov A.A.[1], Popova T.E.[2], Vasilev A.I.[1], Govorova T.G.[1], Khabarova Yu.I.[2], Timofeeva K.A.[1], Schnaider N.A.[3, 4]
[1]M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk; [2]Yakutsk Science Centre of complex medical problems, Yakutsk;
[3]V.M.Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint-Petersburg;
[4]Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk
[1]58, Belinsky St., Yakutsk 677000, Russia; [2]6, Yaroslavskogo St., Build. 3, Yakutsk 677000, Russia; [3]3, Bekhterev St., Saint-Petersburg 192019, Russia; [4]1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022, Russia

Five groups of antiparkinsonian drugs are used in the treatment of Parkinson's disease (PD).
***Objective:** to assess the predictors and prevalence of adverse drug reactions (ADRs) associated with antiparkinsonian drugs.*
***Materials and methods.** 18 clinical studies and randomized controlled trials were included in the analysis. We combined all registered ADRs for each drug and made direct comparisons with odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95% CI) calculation.*
***Results and discussion.** Levodopa/benserazide (LB) had the best safety profile among levodopa drugs. Levodopa/carbidopa (LC) compared with LB was associated with more frequent development of nausea (OR=2.8; 95% CI: 1.51–5.21), aggravation of parkinsonism (OR=4.44; 95% CI: 2.12–9.28) and dizziness (OR=3.32; 95% CI: 1.5–7.33; p=0.002). Piribedil had the lowest number of ADRs among dopamine*

receptor agonists. Dizziness was more common with pramipexole and ropinirole than with levodopa (OR=1.82; 95% CI: 1.21–2.74 and OR=1.65; 95% CI: 1.11–2.44 respectively). Increased daytime sleepiness and peripheral edema have also been associated with pramipexole. Arterial hypertension was present in 9.6% of patients prescribed with piribedil. Amantadine compared with pramipexole was associated with a higher risk of hallucinations (OR=2.27; 95% CI: 1.24–4.12) and constipation (OR=2.40; 95% CI: 1.14–5.05). Patients prescribed with selegeline had higher odds of dizziness (OR=3.40; 95% CI: 1.76–6.55) and hallucinations (OR=4.30; 95% CI: 1.83–10.09) compared to rasagiline.

Conclusion. *Based on the results, we propose a diagram of the relationship between ADRs and their frequency with antiparkinsonian drugs. We hope that the study will find clinical application and allow neurologists to consider the effectiveness and the expected risks of ADRs in the treatment of PD.*

Keywords: *Parkinson's disease; levodopa; dopamine receptor agonists; amantadine; MAO-B inhibitors; personalized medicine; adverse drug reactions; meta-analysis; systematic review.*

Contact: *Aleksey Alekseevich Tappakhov;* ***dralex89@mail.ru***

For reference: *Tappakhov AA, Popova TE, Vasilev AI, et al. Profile and frequency of antiparkinsonian drugs adverse reactions: a systematic review and meta-analysis. Nevrologiya, neirop- sikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2021;13(3):75–81. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-75-81*

Болезнь Паркинсона (БП) – это хроническое прогрессирующее заболевание нервной системы, которое возникает преимущественно в пожилом возрасте и характеризуется развитием моторных и немоторных симптомов вследствие дефицита различных нейромедиаторов, главным образом, дофамина [1–4]. В лечении БП «золотым стандартом» остаются препараты леводопы, которые, в отличие от дофамина, способны проникать через гематоэнцефалический барьер [5–7]. Для повышения количества леводопы, поступающего в центральную нервную систему, и, соответственно, для снижения риска периферических нежелательных реакций (НР) препараты леводопы комбинируют с ингибиторами периферической ДОФА-декарбоксилазы (карбидопа, бенсеразид) и катехол-О-метилтрансферазы (энтакапон, толкапон) [5, 8].

Кроме леводопы, в лечении БП используются агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) [9, 10], ингибиторы моноаминоксидазы типа В (МАО-В) [11], препараты амантадина [12, 13] и холинолитики [14, 15]. Каждая из перечисленных групп лекарственных средств (ЛС) обладает своими преимуществами и недостатками. Эффективности противопаркинсонических препаратов посвящено много обзорных статей; в то же время число публикаций, посвященных риску и частоте возникновения НР на фоне фармакотерапии БП, в особенности в отечественной литературе, ограниченно.

Цель настоящего метаанализа и систематического обзора – оценка профиля и частоты НР, ассоциированных с приемом противопаркинсонических препаратов.

Материал и методы. Для поиска публикаций на английском языке мы использовали базу данных PubMed Национальной медицинской библиотеки США. Первый этап заключался в поиске по названию ЛС с использованием MeSH. Второй этап – отбор публикаций с использованием фильтра «adverse effect». Третий этап – отбор публикаций с использованием дополнительного фильтра «Parkinson's disease». Из числа обнаруженных статей мы отбирали клинические исследования (clinical trials) и рандомизированные контролируемые исследования (randomized controlled studies). Для поиска отечественных публикаций на русском языке использовали базу данных научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU. В качестве ключевых слов использовали название ЛС и словосочетание «болезнь Паркинсона». Глубина поиска составила 20 лет (2000–2020). Поиск проводился независимо двумя исследователями.

Критерии включения статьи в анализ: 1) наличие полнотекстового варианта на английском (для PubMed) или русском языке (для eLIBRARY.RU); 2) наличие данных об объеме выборки; 3) наличие количественных данных о НР.

Критерии невключения статьи в анализ: 1) статья на другом языке; 2) отсутствие достаточного объема данных для интерпретации результатов.

Промежуточные и окончательные результаты поиска в баз данных PubMed отображены на рис. 1. В базе eLIBRARY.RU статей, отвечающих критериям включения, не найдено.

Статистический анализ. Для анализа мы объединили все зарегистрированные НР по каждому ЛС, далее производили прямые сравнения с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для статистической обработки использовали программу IBM SPSS Statistics 22.0.

Результаты. Всего было отобрано 18 статей – результатов клинических и рандомизированных контролируемых исследований [16–33]. Общий охват составил 4949 человек, среди которых зарегистрировано 2973 случая НР. Сводная характеристика выборки приведена в таблице.

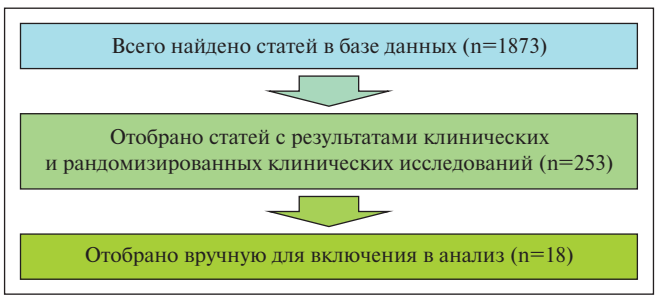

Рис. 1. *Алгоритм и результаты поиска публикаций в базе PubMed*
Fig. 1. *Flow chart for the process of selecting eligible publications in PubMed*

Характеристика выборки
Characteristics of the selected studies

Исследование	Страна	Анализируемые препараты				Объем выборки, число пациентов				Средний возраст, годы				Продолжительность болезни, годы				Прием лево-
		I гр.	II гр.	III гр.	IV гр.	I гр.	II гр.	III гр.	IV гр.	I гр.	II гр.	III гр.	IV гр.	I гр.	II гр.	III гр.	IV гр.	допы
Препараты леводопы																		
H. Reichmann и соавт., 2005 [16]	Германия и др.	ЛК+Э	ЛК			174	96			67±8	66±9			7,5±4,7	7,1±4,0			
D. Brooks и соавт., 2005 [17]	Великобритания и др.	ЛК+Э	ЛКЭ			94	83			64,9±8,1	66,4±8,6			5,9±3,4	6,4±4,0			
W. Koller и соавт., 2005 [27]	США	ЛКЭ				169				65,9±11,2				5,23±3,7				
K. Eggert и соавт., 2010 [28]	Германия и др.	ЛБ	ЛК			68	47			69,3±8,9	71,3±7,4			5,4±3,8	5,2±4,2			
M. Kuoppamäki и соавт., 2015 [29]	Швейцария, Австрия	ЛБ+Э	ЛБ	ЛК+Э	ЛК	170	130	166	85	61,8±9,0	62,3±9,2	63,9±9,5	63,3±9,5	9,2±5,1	10,4±5,1	9,0±4,9	10,2±5,1	
C. Verschuur и соавт, 2019 [33]	США	ЛК[1]	ЛК[2]			222	223			64,8±8,7	65,5±8,8							
Агонисты дофаминовых рецепторов																		
R. Holloway и соавт., 2004 [18]	США	Пра	ЛК			151	150			61,1±9,6	60,8±9,8			1,4±1,3	1,8±1,7			Нет
N. Hattori и соавт., 2017 [26]	Япония	Роп[3]	Роп[4]			61	20			65,5±8,9	63,3±12,4			3,4±2,3	3,8±2,3			Да
E. Brunt и соавт., 2001 [30]	Нидерланды и др.	Роп	Бро			131	75			65,5	66,4			5,9	6			Да
Z. Zhang и соавт., 2013 [31]	Китай	Роп	ПЛ			175	169			64,1±9,0	63,6±10,5			7,6±4,9	7,9±4,0			Да
O. Pogarell и соавт., 2002 [32]	Германия	Пра	ПЛ			44	39			62,0±10,1	65,4±7,1			6,5±4,0	6,0±3,5			Да
K. Wong и соавт., 2003 [21]	Китай, Тайвань	Пра	ПЛ			73	77			58,84±1,3	60,94±1,1			4,49±0,4	4,33±0,36			Да
O. Rascol и соавт., 2006 [22]	Франция и др.	Пир	ПЛ			197	204			62,4±9,5	62,3±10,3			2,0±1,8	2,0±2,0			Нет
Амантадины																		
L. Elmer и соавт., 2018 [23]	США	Ама	ПЛ			100	96			64,2±9,5	65,3±8,8			9,8±4,7	9,7±4,1			Да
Ингибиторы МАО-В																		
M. Lew и соавт., 2007 [25]	США	Сел	ПЛ			171	83			67,5±9,3	65,1±10,4			7,0±5,1	7,0±4,6			Нет
Parkinson Study Group, 2002 [24]	США	Раз	ПЛ			266	138			61,6±10,3	60,5±10,8			0,92±1,24	0,94±1,1			Нет
E. Tolosa и соавт., 2012 [19]	США	Раз	ПЛ	Раз	ПЛ	287	265	93	123	59,9±7,0	60,1±7,2	74,6±3,6	74,6±3,5	8,6±5,1	8,9±4,7	9,1±5,2	9,7±5,0	Да
F. Viallet и соавт., 2013 [20]	Франция	Раз	ПЛ			53	56			63,2±7,3	62,1±6,2			2,5±3,8	4,3±7,3			Нет

Примечание. ЛК – леводопа/карбидопа; ЛК+Э – леводопа/карбидопа с раздельным приемом энтакапона; ЛКЭ – леводопа/карбидопа/энтакапон (оригинальный препарат); ЛБ – леводопа/бенсеразид; ЛБЭ – леводопа/бенсеразид/энтакапон; Пра – прамипексол; Роп – ропинирол; Пир – пирибедил; Бро – бромокриптин; Ама – амантадин; Сел – селегилин; Раз – разагилин; ПЛ – плацебо; ЛК[1] – раннее назначение ЛК; ЛК[2] – отсроченное назначение ЛК; Роп[3] – прием высоких доз ропинирола; Роп[4] – прием ропинирола в дозе 16 мг/сут. Группы сравнения пациентов (I–IV) представлены согласно оригинальным исследованиям.

Рассмотрим сравнительную характеристику, структуру и частоту НР при использовании различных групп противопаркинсонических препаратов.

Препараты леводопы. В исследование включено 823 случая назначения леводопы/карбидопы (ЛК), 686 случаев – леводопы/карбидопы/энтакапона (ЛКЭ), 198 случаев – леводопы/бенсеразида (ЛБ) и 170 случаев – леводопы/бенсеразида/энтакапона (ЛБЭ). Назначение ЛК, по сравнению с назначением ЛКЭ, сопровождалось большей вероятностью развития аггравации паркинсонизма (ОШ 6,56; 95% ДИ 3,98–10,83; p<0,001), головокружения (ОШ 3,51; 95% ДИ 2,71–5,68; p<0,001), галлюцинаций (ОШ 11,06; 95% ДИ 3,94–31,06; p<0,001) и астении (ОШ 5,91; 95% ДИ 2,27–15,41; p<0,001), в то же время меньшим риском развития лекарственных дискинезий (ОШ 0,35; 95% ДИ 0,19–0,64; p<0,001) и диареи (ОШ 0,23; 95% ДИ 0,12–0,46; p=0,001).

Если сравнить прием ЛК и ЛБ, то назначение первого ЛС ассоциировалось с частым развитием тошноты (ОШ 2,8; 95% ДИ 1,51–5,21; p<0,001), аггравации паркинсонизма (ОШ 4,44; 95% ДИ 2,12–9,28; p<0,001) и головокружения (ОШ 3,32; 95% ДИ 1,5–7,33; p=0,002), но более редким развитием лекарственных дискинезий (ОШ 0,35; 95% ДИ 0,16–0,77; p=0,007) и диареи (ОШ 0,32; 95% ДИ 0,13–0,79; p=0,01).

Анализ случаев назначения ЛБ и ЛБК при БП не выявил статистически значимых различий по частоте НР.

По данным D. Brooks и соавт. [17], у 1% пациентов, принимающих ЛКЭ, выявлены серьезные НР, включая панические атаки, перелом шейки левой бедренной кости, двустороннюю паховую грыжу, синкопе, гиперплазию предстательной железы. K. Eggert и соавт. [28] сообщали о серьезных НР у трех из 115 пациентов (кожные инфекции, нарушение работы кардиостимулятора и галлюцинации). Среди пациентов, принимающих ЛК, C. Verschuur и соавт. [33] зарегистрировали 13 серьезных НР, к числу которых отнесены: нарушение ритма сердца; выраженная тошнота, препятствующая приему ЛС; инфаркт миокарда; транзиторная ишемическая атака. Как заявляют авторы данных исследований, в большинстве случаев перечисленные НР не были ассоциированы с прямым назначением противопаркинсонических препаратов.

Логично предположить, что ранние НР при назначении препаратов леводопы в динамике должны регрессировать или ослабевать. C. Verschuur и соавт. [33] изучали частоту НР в динамике: первый анализ ученые производили в промежутке от 4 до 40 нед от момента назначения ЛК 100 мг/25 мг; второй анализ – в промежутке от 44 до 80 нед. В динамике обнаружено более значимое снижение частоты тошноты (с 23 до 12,3%) и головокружения (с 14,9 до 8,5%).

Агонисты дофаминовых рецепторов. Всего исследованием охвачено 324 случаев назначения прамипексола, 387 случаев – ропинирола и 197 случаев – пирибедила. По частоте развития тошноты не выявлено различий как между представителями группы АДР, так и АДР с препаратами леводопы. Чувство головокружения более часто развивалось при назначении прамипексола и ропинирола, в сравнении с назначением препаратов леводопы (ОШ 1,82; 95% ДИ 1,21–2,74; p=0,004 и ОШ 1,65; 95% ДИ 1,11–2,44; p=0,013 соответственно).

Лекарственных дискинезий при приеме пирибедила не зарегистрировано, а назначение ропинирола ассоциировалось с более высокой вероятностью их развития по сравнению с приемом как прамипексола (ОШ 5,43; 95% ДИ 2,63–11,21; p<0,001), так и препаратов леводопы (ОШ 3,27; 95% ДИ 2,27–4,71; p<0,001). Однако авторы связывают частое развитие лекарственных дискинезий с продолжением приема препаратов леводопы до достижения суточной дозы ропинирола 8 мг/сут [31].

Повышенная дневная сонливость чаще наблюдалась при использовании АДР по сравнению с препаратами леводопы, наибольшая частота ее развития выявлена при приеме прамипексола (у 26,2% пациентов). Различия между пирибедилом и ропиниролом в отношении данной НР не обнаружены.

По частоте возникновения запоров различий между препаратами АДР не выявлено, однако в сравнении с препаратами леводопы прием прамипексола и пирибедила несколько увеличивал ОШ их развития (ОШ 1,85; 95% ДИ 1,09–3,15; p=0,021 и ОШ 2,10; 95% ДИ 1,13–3,90; p=0,016 соответственно).

Развитие периферических отеков было ассоциировано с назначением АДР, в особенности прамипексола. Так, прием прамипексола сопровождался увеличением ОШ развития периферических отеков, по сравнению с приемом препаратов леводопы, в 24,33 раза (95% ДИ 11,55–51,26; p<0,001), ропинирола – в 8,96 раза (95% ДИ 3,46–23,19; p<0,001) и пирибедила – в 2,19 раза (95% ДИ 1,06–4,54; p=0,032).

Артериальная гипертензия выявлена у 9,6% пациентов, принимающих пирибедил. При приеме препаратов леводопы и прамипексола такая НР не зафиксирована, при приеме ропинирола – зарегистрирована в одном случае.

Что касается серьезных НР при назначении АДР, сообщалось всего о 16 случаях при назначении ропинирола (в том числе рак яичника, инфаркт миокарда, перикардит, фибрилляция предсердий), трех случаях при приеме прамипексола (в том числе рак яичника), 15 случаях при приеме пирибедила (в том числе желчнокаменная болезнь и галлюцинации). Практически во всех исследованиях авторы заявляют об отсутствии взаимосвязи рассматриваемых НР с назначенным лечением БП.

Амантадины. Прием препаратов амантадина ассоциировался с развитием таких НР, как галлюцинации (21%), головокружение (16%), периферические отеки (16%), постуральная гипотензия (13%), падения (13%) и запоры (13%). По сравнению с приемом прамипексола назначение амантадина сопровождалось более высокой вероятностью развития галлюцинаций (ОШ 2,27; 95% ДИ 1,24–4,12; p=0,007) и запоров (ОШ 2,40; 95% ДИ 1,14–5,05; p=0,019). Однако не обнаружено различий по частоте периферических отеков и головокружения. Амантадины чаще, чем препараты леводопы, приводили к развитию периферических отеков (ОШ 39,53; 95% ДИ 16,98–92,07; p<0,001), падений (ОШ 21,43; 95% ДИ 9,64–47,60; p<0,001), галлюцинаций (ОШ 9,15; 95% ДИ 5,26–15,91; p<0,001), запоров (ОШ 4,45; 95% ДИ 2,35–8,40; p<0,001) и головокружения (ОШ 3,06; 95% ДИ 1,73–5,40; p<0,001).

Ингибиторы моноаминооксидазы типа B. В наш анализ включено три исследования, в которых содержалась информация о НР при приеме разагилина (общий охват – 699 че-

ловек) и одно исследование с описанием НР при приеме селегелина (171 пациент). Назначение разагилина было ассоциировано с развитием инфекционных НР (9,2%), тошноты (6,7%), лекарственных дискинезий (5,6%) и головной боли (5,4%). Прием селегелина сопровождался головокружением у 9,9%, дискинезией – у 6,4%, галлюцинациями – у 6,4% и нарушениями сна – у 6,4% пациентов. Селегелин, в сравнении с разагилином, демонстрировал большую вероятность развития головокружения (ОШ 3,40; 95% ДИ 1,76–6,55; p<0,001) и галлюцинаций (ОШ 4,30; 95% ДИ 1,83–10,09; p<0,001). В отношении лекарственных дискинезий различий не выявлено.

Галлюцинации при приеме селегелина наблюдались реже, чем при назначении амантадина (ОШ 0,26; 95% ДИ 0,12–0,56; p<0,001), но чаще, чем при назначении препаратов леводопы (ОШ 2,37; 95% ДИ 1,21–4,62; p=0,01).

M. Lew и соавт. [25] сообщали о 50 серьезных НР на фоне приема селегелина, включая боль в груди, боль в спине, пневомнию, а также один летальный случай. В ходе исследования TEMPO (A Controlled Trial of Rasagiline in Early Parkinson Disease) [24] было сообщено о 16 серьезных НР при приеме разагилина (в том числе дивертикулез кишечника, новообразование в яичнике, аневризма аорты, фибрилляция предсердий).

Обсуждение. Несмотря на то что фармакотерапия БП приводит к снижению выраженности различных симптомов заболевания, назначение противопаркинсонических препаратов неминуемо сопровождается развитием НР. В части случаев НР становятся причиной отказа от необходимой терапии БП. В настоящей статье мы осуществили анализ профиля безопасности основных противопаркинсонических ЛС, которые применяются в настоящее время в Российской Федерации.

Назначение препаратов леводопы чаще приводило к тошноте, головокружению и лекарственным дискинезиям. По результатам сравнения, лучше переносился ЛБ, а добавление ингибитора катехол-О-метилтрансферазы (энтакапона) справедливо сопровождалось увеличением ОШ развития лекарственных дискинезий (за счет увеличения периода полужизни леводопы). Механизм развития тошноты и рвоты связан с прямой стимуляцией леводопой рвотного центра продолговатого мозга, участок которого лишен гематоэнцефалического барьера [34].

Мы сравнили три неэрголиновых АДР и установили, что прамипексол ассоциирован с более частым развитием повышенной сонливости, галлюцинаций и периферических отеков по сравнению с другими ЛС данной группы. Прием пирибедила чаще приводил к развитию артериальной гипертензии, а ропинирола – к усугублению лекарственных дискинезий. В целом в сравнении с препаратами леводопы АДР обладали большим числом НР. Более благоприятный профиль НР выявлен у пирибедила. Не следует забывать, что высокое сродство АДР с D2- и D3-дофаминовыми рецепторами может привести к развитию импульсивно-компульсивных расстройств, особенно при назначении прамипексола и ропинирола [35]. Не совсем понятно, почему прием АДР сопряжен с сонливостью. Вероятно, играет роль влияние на D3-дофаминовые рецепторы [36]. Повышение артериального давления при приеме пирибедила связывается с блокадой α_2-адренорецепторов, что усиливает норадренергическую передачу [37]. Эта НР может быть принята в качестве точки приложения у пациентов с ортостатической гипотензией. Периферические отеки чаще развиваются спустя 2 года от момента начала терапии прамипексолом, хотя точный механизм развития этой НР неизвестен. Предполагается влияние прамипексола на симпатическую нервную систему, секрецию альдостерона и натрий-калиевый насос [36].

НР на фоне приема амантадина хорошо продемонстрированы в исследовании EASE LID. Прием данного ЛС был ассоциирован с развитием галлюцинаций, головокружения и периферических отеков. В сравнении с прамипексолом, галлюцинации при приеме амантадина развивались чаще, но не было разницы в отношении развития периферических отеков и головокружения. Галлюцинации при

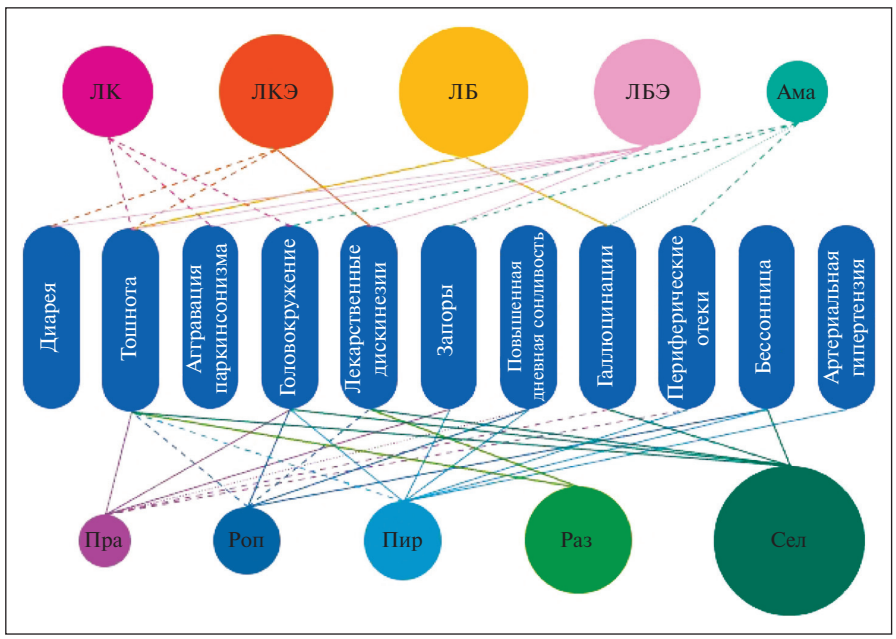

Рис. 2. *Взаимосвязь противопаркинсонических препаратов с НР: диаметр круга с наименованием ЛС (сокращения названий ЛС – те же, что в таблице) отображает отношение количества пациентов к общему числу НР: чем больше диаметр, тем лучше профиль безопасности ЛС; сплошная линия – НР наблюдаются в 5–10% случаев; пунктирная линия – НР наблюдаются в 10–20% случаев; точечная линия – НР наблюдаются более чем в 20% случаев*

Fig. 2. *Associations of antiparkinsonian drugs with ADRs: the diameter of the circle with the name of the drug displays the ratio of the number of patients to the total number of ADRs: the larger the diameter, the better the safety profile of the drug is; solid line – ADRs are observed in 5–10% of cases; dashed line – ADRs are observed in 10–20% of cases; dotted line - ADRs are observed in more than 20% of cases*

приеме амантадина, по-видимому, связаны с усилением высвобождения дофамина опосредованно через блокаду NMDA-рецепторов. К прочим факторам риска относят пожилой возраст, когнитивные нарушения, сопутствующие заболевания, дневную сонливость и прием других ЛС [38].

Если сравнить профиль безопасности ингибиторов МАО-В, то разагилин переносился лучше селегилина. Более частое развитие инфекционных осложнений на фоне приема разагилина можно объяснить агранулоцитозом. Однако отсутствие сравнения картины крови не позволяет сделать точный вывод.

Одним из больших *ограничений* нашего анализа является пренебрежение дозами ЛС, хотя справедливо предположить, что в отобранных исследованиях дозы ЛС увеличивались до терапевтических. Другим ограничением мы считаем одновременный прием препаратов леводопы и АДР, препаратов амантадина, разагилина, что также может влиять на частоту НР в целом.

На рис. 2 мы схематично приводим взаимосвязь противопаркинсонических ЛС с теми или иными НР, которые наблюдались более чем у 5% пациентов.

Заключение. Приведенный анализ частоты и ОШ развития НР при приеме различных противопаркинсонических ЛС позволит врачам-неврологам учитывать не только эффективность, но и риск ожидаемых НР. Мы искренне надеемся, что результаты нашего исследования найдут свое клиническое применение и позволят оптимизировать фармакотерапию БП.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Левин ОС, Артемьев ДВ, Бриль ЕВ и др. Болезнь Паркинсона: современные подходы к диагностике и лечению. *Практическая медицина*. 2017;1(102):45-51. [Levin OS, Artem'ev DV, Bril' EV, et al. Parkinson's disease: modern approaches to diagnosis and treatment. *Prakticheskaja medicina = Practical Medicine*. 2017;1(102):45-51 (In Russ.)].

2. Obeso JA, Stamelou M, Goetz CG, et al. Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Mov Disord*. 2017 Sep;32(9):1264-310. doi: 10.1002/mds.27115

3. Вереютина ИА, Журавлева ЕЮ, Илларионшкин СН и др. Новые возможности терапии нейропсихологических нарушений у пациентов на ранней стадии болезни Паркинсона. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2013;(3):20-4. [Verejutina IA, Zhuravleva EYu, Illarioshkin SN, et al. New treatment options for neuropsychological disorders in patients with early stages of Parkinson's disease. *Kremlevskaja medicina. Klinicheskij vestnik = Kremlin Medicine. Clinical Bulletin*. 2013;(3):20-4 (In Russ.)].

4. Нодель МР. Нарушения сна при болезни Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;3(1):51-55. doi: 10.14412/2074-2711-2011-135 [Nodel' MR. Sleep disorders in Parkinson's disease. *Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(1):51-6. doi: 10.14412/2074-2711-2011-135 (In Russ.)].

5. Lewitt PA. Levodopa therapy for Parkinson's disease: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Mov Disord*. 2015 Jan;30(1):64-72. doi: 10.1002/mds.26082. Epub 2014 Dec 1.

6. Титова НВ, Катунина ЕА. Леводопа: история продолжается. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;(9):93-9. [Titova NV, Katunina EA. Levodopa: the story continues. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;(9):93-9 (In Russ.)].

7. Tambasco N, Romoli M, Calabresi P. Levodopa in Parkinson's Disease: Current Status and Future Developments. *Curr Neuropharmacol*. 2017;16(8):1239-52. doi: 10.2174/1570159x15666170510143821

8. Müller T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa/carbidopa cotherapies for Parkinson's disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16(5):403-14. doi: 10.1080/17425255.2020.1750596

9. Perez-Lloret S, Rascol O. Dopamine receptor agonists for the treatment of early or advanced Parkinson's disease. *CNS Drugs*. 2010;24(11):941-68. doi: 10.2165/11537810-000000000-00000

10. Парфенов ВА. Ранняя диагностика и лечение болезни Альцгеймера. *Медицинский совет*. 2015;(5):28-33. [Parfenov VA. Early diagnosis and treatment of Alzheimer's disease. *Medicinskij sovet = Medical Advice*. 2015;(5):28-33 (In Russ.)].

11. Dezsi L, Vecsei L. Monoamine oxidase B inhibitors in Parkinson's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2017;16(4):425-39. doi: 10.2174/1871527316666170124165222

12. Sawada H, Oeda T, Kuno S, et al. Amantadine for dyskinesias in Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *PLoS One*. 2010;5(12):6-12. doi: 10.1371/journal.pone.0015298

13. Илларионшкин СН. Производные амантадина в лечении болезни Паркинсона. *Нервные болезни*. 2016;(3):14-9. [Illarioshkin SN. Adamantane derivatives in the treatment of Parkinson disease. *Nervnye bolezni = Neurological Diseases*. 2016;(3):14-9 (In Russ.)].

14. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013;20:5-15. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x

15. DeMaagd G, Philip A. Parkinson's Disease and Its Management: Part 3: Nondopaminergic and Nonpharmacological Treatment Options. *P T*. 2015 Oct;40(10):668-79.

16. Reichmann H, Boas J, MacMahon D, et al. Efficacy of combining levodopa with entacapone on quality of life and activities of daily living in patients experiencing wearing-off type fluctuations. *Acta Neurol Scand*. 2005;111(1):21-8. doi: 10.1111/j.1600-0404.2004.00363.x

17. Brooks DJ, Agid Y, Eggert K, et al. Treatment of end-of-dose wearing-off in Parkinson's disease: Stalevo® (levodopa/carbidopa/entacapone) and levodopa/DDCI given in combination with Comtess®/Comtan® (entacapone) provide equivalent improvements in symptom control superior to that of traditio. *Eur Neurol*. 2005;53(4):197-202. doi: 10.1159/000086479

18. Holloway RG, Shoulson I, Fahn S, et al. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson Disease: A 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol*. 2004;61(7):1044-53. doi: 10.1001/archneur.61.7.1044

19. Tolosa E, Stern MB. Efficacy, safety and tolerability of rasagiline as adjunctive therapy in elderly patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2012;19(2):258-64. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03484.x

20. Viallet F, Pitel S, Lancrenon S, et al. Evaluation of the safety and tolerability of rasagiline in the treatment of the early stages of Parkinson's disease. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(1):23-31. doi: 10.1185/03007995.2012.752351

21. Wong KS, Lu CS, Shan DE, et al. Efficacy, safety, and tolerability of pramipexole in untreated and levodopa-treated patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2003;216(1):81-7. doi: 10.1016/S0022-510X(03)00217-X

22. Rascol O, Dubois B, Castro Caldas A, et al. Early piribedil monotherapy of parkinson's disease: A planned seven-month report of the REGAIN study. *Mov Disord*. 2006;21(12):2110-5. doi: 10.1002/mds.21122

23. Elmer LW, Juncos JL, Singer C, et al. Pooled Analyses of Phase III Studies of ADS-5102 (Amantadine) Extended-Release Capsules for Dyskinesia in Parkinson's Disease. *CNS Drugs*. 2018;32(4):387-98. doi: 10.1007/s40263-018-0498-4

24. Parkinson Study Group. A Controlled Trial of Rasagiline in Early Parkinson Disease. The TEMPO Study. *Arch Neurol*. 2002 Dec;59(12):1937-43. doi: 10.1001/archneur.59.12.1937

25. Lew MF, Pahwa R, Leehey M, et al. Safety and efficacy of newly formulated selegiline orally disintegrating tablets as an adjunct to levodopa in the management of «off» episodes in patients with Parkinson's disease. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(4):741-50. doi: 10.1185/030079906X167697

26. Hattori N, Hasegawa K, Sato K, et al. Clinical evaluation of ropinirole controlled-release formulation at 18–24 mg/day in Japanese patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;40:33-9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.04.005

27. Koller W, Guarnieri M, Hubble J, et al. An open-label evaluation of the tolerability and safety of Stalevo® (carbidopa, levodopa and entacapone) in Parkinson's disease patients experiencing wearing-off. *J Neural Transm*. 2005;112(2):221-30. doi: 10.1007/s00702-004-0184-1

28. Eggert K, Skogar Ö, Amar K, et al. Direct switch from levodopa/benserazide or levodopa/carbidopa to levodopa/carbidopa/entacapone in Parkinson's disease patients with wearing-off: Efficacy, safety and feasibility-an open-label, 6-week study. *J Neural Transm*. 2010;117(3):333-42. doi: 10.1007/s00702-009-0344-4

29. Kuoppamäki M, Leinonen M, Poewe W. Efficacy and safety of entacapone in levodopa/carbidopa versus levodopa/benserazide treated Parkinson's disease patients with wearing-off. *J Neural Transm*. 2015;122(12):1709-14. doi: 10.1007/s00702-015-1449-6

30. Brunt ER, Brooks DJ, Korczyn AD, et al. A six-month multicentre, double-blind, bromocriptine-controlled study of the safety and efficacy of ropinirole in the treatment of patients with Parkinson's disease not optimally controlled by L-dopa. *J Neural Transm*. 2002;109(4):489-502. doi: 10.1007/s007020200040

31. Zhang Z, Wang J, Zhang X, et al. The efficacy and safety of ropinirole prolonged release tablets as adjunctive therapy in Chinese subjects with advanced Parkinson's disease: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Park Relat Disord*. 2013;19(11):1022-6. doi: 10.1016/j.parkreldis.2013.07.009

32. Pogarell O, Gasser T, van Hilten JJ, et al. Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: A randomised, double blind, placebo controlled multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(6):713-20. doi: 10.1136/jnnp.72.6.713

33. Verschuur CVM, Suwijn SR, Boel JA, et al. Randomized Delayed-Start Trial of Levodopa in Parkinson's Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(4):315-24. doi: 10.1056/NEJMoa1809983

34. Катунина ЕА, Бездольный ЮН, Малыхина ЕА и др. Опыт применения леводопы-бенсеразида. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(3):93-7. doi: 10.14412/2074-2711-2015-3-93-97 [Katunina EA, Bezdolnyi YuN, Malykhina EA, Titova NV. Experience in using levodopa-benserazide. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Nevrology, Neiropsikhiatry, Psikhosomatiks*. 2015;7(3):93-7. doi: 10.14412/2074-2711-2015-3-93-97 (In Russ.)].

35. Сапронова МР, Шнайдер НА. Предикторы и модификаторы импульсивно-компульсивных расстройств при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(11):145-56. doi: 10.17116/jnevro2016116111145-156 [Sapronova MR, Shnajder NA. Predictors and modifiers of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(11):145-56. doi: 10.17116/jnevro2016116111145-156 (In Russ.)].

36. Biglan KM, Holloway RG, McDermott MP, et al. Risk factors for somnolence, edema, and hallucinations in early Parkinson disease. *Neurology*. 2007;69(2):187-95. doi: 10.1212/01.wnl.0000265593.34438.00

37. Богданов РР, Богданов АР, Котов СВ. Тактика ведения пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона. *Доктор.ру*. 2012;73(5):15-21. [Bogdanov RR, Bogdanov AR, Kotov SV. Early Parkinson's disease: approaches to patient management. *Doktor.ru = Doctor.ru*. 2012;73(5):15-21 (In Russ.)].

38. Pahwa R, Tanner CM, Hauser RA, et al. ADS-5102 (Amantadine) extended-release capsules for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson Disease (EASE LID Study): A randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2017;74(8):941-9. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.0943

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
18.03.2021/26.04.2021/3.05.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена при поддержке Гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук и докторов наук и ведущих научных школ Российской Федерации МК-2254.2020.7 «Фармакогенетический подход к профилактике осложнений противопаркинсонической терапии». Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study was supported by the Grant of the President of the Russian Federation for state support of young Russian scientists – PhDs and professors and leading scientific schools of the Russian Federation МК-2254.2020.7 «Pharmacogenetic approach to the prevention of complications of antiparkinsonian therapy».There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Таппахов А.А. https://orcid.org/0000-0002-4159-500X
Попова Т.Е. https://orcid.org/0000-0003-1062-1540
Васильев А.И. https://orcid.org/0000-0002-8417-3608
Говорова Т.Г. https://orcid.org/0000-0003-0610-3660
Хабарова Ю.И. https://orcid.org/0000-0002-5674-4426
Тимофеева К.А. https://orcid.org/0000-0001-9304-8086
Шнайдер Н.А. https://orcid.org/0000-0002-2840-837X