

### Область изобретения

Настоящее изобретение относится к применению кабэрголина и его фармацевтически приемлемых солей при лечении синдрома усталых ног.

#### Предшествующий уровень техники

Синдром усталых ног (СУН) представляет собой нейросенсорно-двигательное расстройство с парестезиями, нарушениями сна и, в большинстве случаев, периодическими движениями конечностей во время сна (ПДКС).

Представляется, что существует две формы СУН: идиопатическая и уремическая формы. В этом документе обе формы будут именоваться СУН. СУН, или синдром усталых ног, характеризуется (1) желанием подвигать ногами, обычно связанным с парестезиями/дизестезиями, (2) двигательным беспокойством, (3) усугублением или исключительным наличием симптомов в покое (т.е. в положении лежа или сидя), по меньшей мере, с частичным или временным облегчением под влиянием активности и (4) усугублением симптомов в вечернее или ночное время. В соответствии с заключением Международной Группы по Исследованию СУН, эти 4 минимальные критерия уже позволяют ставить клинический диагноз. Некоторые считают, что СУН представляет собой расстройство сна, при котором человек испытывает неприятное ощущение в ногах, описываемое как мурашки, жжение, напряжение, покалывание, тянущее или болезненное ощущение. Могут поражаться одна или обе ноги. Ощущения возникают, когда человек, страдающий СУН, лежит или сидит в течение длительных периодов времени, например, на сиденье во время езды в автомобиле или во время киносеанса. Симптомы СУН усугубляются в течение периодов расслабления или сниженной активности. Для лиц, страдающих СУН, вечерние и ночные часы имеют тенденцию быть более беспокойными.

Сенсорные и двигательные симптомы при СУН часто приводят к тяжелым нарушениям сна с длительным латентным состоянием сна, уменьшенным общим временем сна со сниженным или отсутствующим сном с медленными волнами и пониженной эффективностью сна. Пациенты с СУН чаще лучше всего спят к концу ночи или в течение утренних часов. Ввиду уменьшения продолжительности ночного сна люди с СУН периодически или регулярно могут в течение дня чувствовать сонливость. Почти у всех пациентов с СУН проявляются периодические движения ног (ПДН) во время сна (ПДНС), а также во время бодрствования. Количество ПДН и родственные показатели считаются маркерами тяжести СУН, поскольку ПДН часто связаны с эпизодами ночного возбуждения и пробуждения и при наличии ПДН во время бодрствования они могут мешать пациентам заснуть. Поэтому для оценки эффективности различных способов медикаментозной терапии

обычно требуется выполнение полисомнографии.

В результате проблем и во время сна, и при бодрствовании люди с СУН могут иметь трудности со своей работой, общественной жизнью и организацией досуга. СУН достаточно широко распространен и всегда оказывает беспокоящее воздействие. В прошлом некоторые называли его «сумасшедшими ногами». Связанные с СУН ощущения описывались как мурашки, ползание, сверление, покалывание разной интенсивности, колющие и иногда болезненные ощущения, которые обычно сопровождаются непреодолимым желанием двигать ногами. Могут происходить внезапные мышечные судороги.

Для лечения СУН применялись различные средства. Однако в настоящее время ни одно вещество не утверждено в качестве средства лечения по этому показанию.

В течение нескольких лет было предложено несколько способов лечения по поводу СУН. Обычно способы лечения группируются на 4 категории: противосудорожные препараты, бензодиазепины, опиоиды и допаминергические средства.

#### Противосудорожные препараты

Для применения при лечении СУН испытывались несколько противосудорожных препаратов. Представляется, что противосудорожные препараты действуют путем снижения сенсорных расстройств (неприятных ощущений) и непреодолимого желания двигать ногами. Эти препараты особенно эффективны у некоторых, но не у всех, пациентов с выраженными симптомами в дневное время, в частности, у людей, имеющих болевые синдромы, связанные с их СУН. Габапентин (нейронтин) представляет собой противосудорожный препарат, который показал перспективность в лечении симптомов СУН. Возможные побочные эффекты габапентина включают головокружение, сонливость, усталость, повышенный аппетит и неустойчивость. Седативные свойства габапентина могут нарушить способность работать с машинами и механизмами, включая транспортное средство.

#### Бензодиазепины

Для лечения СУН применялось несколько бензодиазепинов, включая клоназепам (клонопин), нитразепам, лоразепам и темазепам, и иногда они улучшают качество ночного сна. Бензодиазепины представляют собой депрессанты центральной нервной системы, которые не полностью подавляют связанные с СУН ощущения или движения ног, но, несмотря на проблемы, позволяют пациентам получить возможность спать дольше. Некоторые препараты из этой группы приводят к сонливости в дневное время.

Опиоиды представляют собой наркотические анальгетические (обезболивающие) препараты и расслабляющие препараты, которые мо-

гут подавить СУН и ПДНС у некоторых людей, особенно у людей с тяжелыми и стойкими симптомами СУН. Некоторые примеры лекарственных препаратов из этой категории включают кодеин, пропоксифен (дарвон или дарвоцет), оксикодон (перкокет, тилокс, роксиприн), пентазоцин (талвин), гидрокодон (викодин) и метадон.

Терапевтическое действие опиоидов упоминалось в оригинальном описании СУН, представленном Ekbot. Недавно этот эффект нашел дальнейшее подтверждение в открытых клинических испытаниях (см. Trzepacz PT, Violette EJ, Sateia MJ (1984). Response to opioids in three patients with restless legs syndrome. *Am J Psychiatry*; 141:993-995 и Hening WA, Walters A., Kavey N, Gidro-Frank S, Cote L, Fahn S (1986). Dyskinesias while awake and periodic movements in sleep in restless legs syndrome: treatment with opioids. *Neurology*; 36:1363-1366. (1986). В этих исследованиях было обнаружено, что СУН обратим с помощью антагониста опиоидных рецепторов налоксона. Опиоиды являются мощными супрессорами СУН и ПДНС, но они связаны с риском наркомании и опасностью предела наркотической зависимости. Побочные эффекты и неблагоприятные реакции включают головокружение, седативное действие, тошноту, рвоту, запор, галлюцинации и головную боль. Однако в тяжелых случаях и особенно у пациентов, подвергающихся гемодиализу, опиаты могут быть альтернативным способом лечения.

Допамиnergические препараты дали некоторые интересные результаты. Допамиnergические средства представляют собой препараты, которые обычно применяются для лечения болезни Паркинсона и в некоторых случаях могут оказывать обеспечивающими некоторое кратковременное облегчение для некоторых людей, страдающих СУН. СУН не является формой болезни Паркинсона, но представляет собой отдельное неврологическое заболевание. Несколько исследований показали, что L-допа, назначенный с периферическим ингибитором карбоксилазы в соотношении 10:1, эффективен при лечении СУН (см., например, следующие статьи: Brodeur C, Montplaisir J, Marinier R, Godbout R., "Treatment of RLS and PLMS with L-dopa: a double-blind controlled study," *Neurology*; 35:1845-1848 (1988). Montplaisir J, Godbout R, Poirier G, Bedard M.A., "Restless legs syndrome and periodic movements in sleep: physiopathology and treatment with L-dopa," *Clinical Neuropharmacology*; 9:456-463 (1986). Von Scheele C, "Levodopa in restless legs," *Lancet*; 2:426-427 (1986). Akpinar S, "Restless legs syndrome treatment with dopaminergic drugs," *Clinical Neuropharmacology*; 10:69-79 (1987).

Контролируемое исследование двойным слепым методом с использованием полисомнографических (ПСГ) записей также показало, что L-допа, введенный дважды ночью, вызывает

значимое снижение симптомов СУН, развивающихся в ночное время, и ПДНС в течение всей ночи. Brodeur C, Montplaisir J, Marinier R, Godbout R., "Treatment of RLS and PLMS with L-dopa: a double-blind controlled study," *Neurology*; 35:1845-1848 (1988). В большинстве случаев L-допа в дозе 100 мг в сочетании с ингибитором декарбоксилазы карбидопа в дозе 10 мг полностью подавляет СУН, хотя в последнюю часть ночи часто наблюдается «рикошет» (нарастание симптоматики) ПДНС (Montplaisir J, Godbout R, Poirier G, Bedard M.A., *Clinical Neuropharmacology*; 9:456-463 (1986). Двумя основными побочными эффектами, часто наблюдаемыми у пациентов, получающих лечение L-допа, являются: 1) возврат симптомов в течение дневного времени, когда пациенты получают лечение только ночью, и 2) однократная доза L-допа в ночное время снижает ПДНС в первую треть ночи, но вызывает рикошет этих движений в последнюю треть ночи, когда L-допа больше не оказывает действия (см. там же). Аналогичным образом, то же исследование показало, что когда лечение L-допа повторяется в середине ночи, пациенты с тяжелыми случаями могут заново испытать парестезию и беспокойство в течение дневного времени.

Бромкриптин, агонист D2 рецепторов, также применялся при лечении СУН (Walters AS, Hening WA, Chokroverty S, Gidro-Franck S. A double blind randomized crossover trial of bromocriptine and placebo in restless leg syndrome. *Ann Neurol*; 1988,24:455-458. (1988). После введения дозы 7,5 мг за 1-3 ч перед сном 5 из 6 пациентов отметили субъективное снижение беспокойства и парестезии, по сравнению с плацебо. Отмеченными побочными эффектами были временная заложенность носа и головокружение у одного пациента.

Перголид, агонист D1/D2 рецепторов допамина, (период полувыведения 7-16 ч) в комбинации с низкой дозой L-допа может привести к клиническому улучшению у пациентов, которые не реагируют на один L-допа, но может также вызвать несколько важных побочных эффектов, таких как ортостатическая гипотония и желудочно-кишечные расстройства.

На сайте СУН в Интернете, <http://www.rls.org>, содержалась следующая информация о способах лечения с применением допамиnergических препаратов. Следует отметить, что сайт в Интернете может обновляться в любое время, и следующая информация была помещена в марте 1999 г. «Первичным лечением и лечением первой линии по поводу СУН является лечение допамиnergическими средствами, которые действуют в центральной нервной системе путем увеличения содержания допамина, химического соединения, которое организм вырабатывает в естественных условиях и которое регулирует доставку информации между клетками в нервной системе». Но затем в

сайте дается следующее предупреждение: «Наиболее часто применявшимся допаминергическим средством был карбидопалеводапа (Sinemet® DuPont-Merck). Преимущества применения Sinemet® состоят в том, что этот препарат был доступен самое длительное время, и он представляет собой самое дешевое допаминергическое средство. Однако Sinemet® имеет один очень важный недостаток: у числа людей, принимающих этот препарат для лечения СУН, достигающего 85%, развивается феномен, известный как нарастание симптоматики». Сайт предоставляет другое описание нарастания симптоматики. «При нарастании симптоматики происходит следующее: обычная доза Sinemet® позволит вам получить облегчение ваших симптомов так, что вы сможете спать ночью, но в начале дня (в течение полудня или даже в течение утра) разовьются ощущения, необходимость двигаться и беспокойство (часто с повышенной интенсивностью). Если это происходит, вы можете подвергнуться искушению увеличить вашу дозу Sinemet® для лечения этих дневных симптомов, но это было бы неправильным подходом. Если нарастание симптоматики развивается, увеличение вашей дозировки Sinemet® скорее только усугубит, а не ослабит ваши симптомы. Большинство людей с СУН, у которых развивается нарастание симптоматики, должны переключиться на другой лекарственный препарат».

«Хотя Sinemet® хорошо действует у многих людей и имеет минимальные побочные эффекты (преимущественно, дискомфорт в желудочно-кишечной системе, тошнота и головная боль), каждый человек, который принимает этот препарат для лечения СУН, должен ясно понимать возможность развития нарастания симптоматики. Еще один аспект, который вам следует понимать, состоит в том, что ввиду вмешательства белка во всасывание Sinemet®, вам непосредственно перед приемом этого препарата следует избегать потребления пищи с высоким содержанием белка».

В сайте Интернета продолжается изложение и обсуждаются другие возможные способы лечения.

«Более новый препарат, перголид месилат (Permax®) проявляет большую перспективу при лечении СУН. Недавно проведенные исследования показали, что этот лекарственный препарат так же эффективен как Sinemet® и имеет гораздо меньшую возможность вызвать нарастание симптоматики (10% для Permax®, в сравнении с 80% для Sinemet®). Недостатки Permax® состоят в том, что он дороже, чем Sinemet®, и не применялся так длительно, и поэтому врачи меньше знакомы с назначением этого препарата. Первичными побочными эффектами являются головокружение, тошнота и отек слизистой носа».

«Бромкриптин месилат (Parlodel®) представляет собой другое допаминергическое средство, которое применяется для лечения СУН. Результаты исследований, касающихся эффективности бромкриптина, неоднородны, хотя отдельные пациенты сообщали о хороших результатах».

«И Permax®, и Parlodel® являются агонистами допаминовых рецепторов, и это значит, что они действуют в участке связывания доamina, в то время как Sinemet® увеличивает нормальную выработку доamina организмом. Другие исследования свидетельствуют, что у пациентов, получавших лечение Permax® (перголидом), разовьется устойчивость к препарату».

Рассматривая проблемы, связанные со всеми упомянутыми выше способами лечения, честно будет сказать, что не существует оптимально эффективного способа лечения по поводу СУН. Пациент с СУН, который обратится в Интернет и увидит представленные выше комментарии, будет дезориентирован обилием возможных способов лечения, таких как применение железосодержащих добавок, мелатонина, Prozac®, Sinemet®, Klonopin®, клоназепамы, всех упомянутых выше препаратов и категорий препаратов и даже электрической стимуляции ног или стоп перед сном. См. <http://www.rls.org>. В Интернете можно найти предположение, что нет хорошей схемы лечения по поводу СУН, что в медицинских книгах будет перечислено более 15 различных способов или схем лечения, но что ни одно из них не является очень эффективным. На сайте СУН в Интернете помещено следующее заявление пациента, страдающего СУН. «У меня ощущение, как будто в моих ногах ползают мурашки и черви. Для того, чтобы избавиться от этого ощущения, мне приходится качать ногами. Иногда по вечерам, когда я веду машину или просто сижу в кино или смотрю телевизор, я хочу постоянно двигать своими ногами. Я просто хочу ударить по ним молотком.» <http://www.rls.org>.

В настоящее время врач может подвергнуться искушению применить леводопа в сочетании с ингибитором допадекарбоксылазы (ИДДК), таким как карбидопа. Контролируемые исследования с леводопа доказали благоприятные эффекты на субъективные симптомы СУН и качество сна, подтвержденное полисомнографическими исследованиями. Поскольку композиции постоянного высвобождения часто не поддерживают терапевтические концентрации препарата в течение ночи, делаются попытки применения композиций пролонгированного действия. Хотя у многих пациентов с СУН наблюдается отличная реакция на леводопа, появляется все больше доказательств того, что относительно короткая продолжительность действия и нарастание симптомов может быть ограничивающим фактором терапии леводопа.

Нарастание симптоматики описано выше, и оно включает более раннее начало симптомов СУН вечером, чем перед лечением, появление симптомов в течение дня, вовлечение других частей тела (т.е. предплечий) или увеличенную тяжесть симптомов. Поэтому особенно у пациентов с тяжелым СУН большой интерес представляют альтернативные варианты лечения. Выбор возможного способа лечения СУН представляет собой проблему для любого лечащего врача, причем возможные известные способы лечения характеризуются серьезными недостатками. Мы здесь представляем новый подход к лечению СУН, и мы представляем предпочтительный подход к этой проблеме, который, как представляется, является первым хорошим способом лечения по поводу этого серьезного распространенного угнетающего медицинского синдрома.

#### Информационное сообщение

Следующие ниже литературные источники относятся к СУН и возможным способам его лечения. До той степени, в которой эта информация может быть полезной для специалиста или для более полного описания этого изобретения, она включена сюда в качестве ссылки. Ни эти, ни какие-либо другие документы или приведенные здесь положения, ни цитаты из каких-либо ссылок не признаются документами или цитатами предшествующего уровня техники.

#### Литература

- Ahlskog JE, Wright KF, Muentzer MD, Adler CH (1996). Adjunctive cabergoline therapy of Parkinson's disease: comparison with placebo and assessment of dose response and duration of effect. *Clin. Neuropharmacol*; 19: 202-212.
- Akpinar S (1987). Restless legs syndrome treatment with dopaminergic drugs. *Clinical Neuropharmacology*; 10:69-79.
- Allen RP, Earley CJ, Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996; 19:205-213.
- Becker PM, Jamieson AO, Brown WD, Dopaminergic agents in restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep: response and complications of extended treatment in 49 cases, *Sleep* 1993;16:713-716 .
- Boghen D, Lamothe L, Elie R, Godbout R, Montplaisir J (1986). The treatment of restless legs syndrome with clonazepam: a prospective controlled study. *Can J Neurol Sci*; 13:245-247.
- Boivin DB, Lorrain D, Montplaisir J, Effects of bromocriptine on periodic limb movements in human narcolepsy. *Neurology* 1993;43:2134-2136.
- Bornstein B (1961). Restless legs. *Psychiat Neurol*; 141:165-201.1.
- Brodeur C, Montplaisir J, Godbout R, Marinier R, Treatment of restless legs syndrome and periodic movements during sleep with L-dopa: a double-blind controlled study. *Neurology* 1988;38:1845-1848.
- Brodeur C, Montplaisir J, Marinier R, Godbout R (1988). Treatment of RLS and PMS with L-dopa: a double-blind controlled study. *Neurology*; 35:1845-1848.
- Callado-Seidel U, Krazenwadel J, Wetler TC, Kohlen R, et al., *Neurology* 1999; 52:285-290.
- Callaghan N (1966). Restless legs syndrome in uremic neuropathy. *Neurology (Minn)*; 16:359-361.
- Coleman RM (1982). Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus) and restless legs syndrome. In: Guilleminault C, (ed), *Sleeping and Waking Disorders: Indications and Techniques*. Menlo Park: Addison Wesley; 265-295.
- Ekbom KA (1945). Restless legs. *Acta Medica Scandinavica*; suppl. 158: 1-123.
- Ekbom KA (1960). Restless legs syndrome. *Neurology*; 10:868-873.
- Fariello RG (1997). Pharmacodynamic and pharmacokinetic features of Cabergoline. *Drugs*; 55: S2,10-16.
- Frankel B, Patten B, Gillin C (1974). Restless legs syndrome. *JAMA*; 230:1302-1303.
- Gorman C, Dyck P, Pearson J. (1965). Symptoms of restless legs. *Arch Intern Med*; 115:155-60.
- Harriman D, Taverner D, Woolf A (1970). Ekbom's syndrome and burning paraesthesiae. *Brain*; 93:393-406.
- Heiman EM, Christie M (1986). Lithium-aggravated nocturnal myoclonus and restless legs syndrome [letter]. *American Journal of Psychiatry*; 143:1191-1192.
- Heinze F, Frame B, Fine C (1967). Restless legs and orthostatic hypotension in primary amyloidosis. *Arch Neurol*; 16:497-500.
- Hening W, Chokverty S, Rollieri M, Walters A (1991). The cortical premovement potentials in RLS jerks. *Sleep Res*; 20:255.
- Hening WA, Walters A, Kavey N, Gidro-Frank S, Côté L, Fahn S (1986). Dyskinesias while awake and periodic movements in sleep in restless legs syndrome: treatment with opioids. *Neurology*; 36:1363-1366.
- Iannaccone S, Zucconi M, Marchettini P, Ferini-Strambi L, Nemni R, Quattrini A, Palazzi S, Lacerenza M, Formaglio F, Smirne S (1995). Evidence of peripheral axonal neuropathy in primary restless legs syndrome. *Movement Disorders* 10:2-9.
- Kaplan PW, Allen RP, Buchholz DW, Walters JK, A double-blind, placebo controlled study of the treatment of periodic limb movements in sleep using carbidopa/levodopa and propoxyphene. *Sleep* 1993;16:717-723
- Kotagal S, Chu JY, O'Connor DM (1984). Nocturnal myoclonus - A sleep disturbance in children with leukemia. *Annals of Neurology*; 16:392.
- Lugaresi E, Cirignotta F, Coccagna G, Montagna P (1986). Nocturnal myoclonus and restless legs syndrome. In: S Fahn et al. (eds). *Ad-*

vances in Neurology, vol.43: Myoclonus, New York: Raven Press; 295-307.

27. Martinelli P, Coccagna G, Lugaresi E (1987). Nocturnal myoclonus, restless legs syndrome, and abnormal electrophysiological findings. *Ann Neurol*; 21:515.

28. Matthews WB (1976). Iron deficiency and restless legs. *Br Med J*; 1:898.

29. Miyagi M, Itoh F, Taya F, Arai N, Isaji M, Kojima M, Ujje A (1996). Dopamine receptor affinities in vitro and stereotypic activities in vivo of cabergoline in rats. *Biol. Pharm. Bull.*; 19:1210-1213.

30. Moldofsky H, Tullis C, Lue FA, Quance G, Davidson J (1984). Sleep-related myoclonus in rheumatic pain modulation disorder (fibrositis syndrome) and in excessive daytime somnolence. *Psychosomatic Medicine*; 46:145-151.

31. Montplaisir J, Godbout R, Boghen MD, DeChamplain J, Young SN, Lapierre G (1985). Familial restless legs with periodic movements in sleep: electrophysiological, biochemical, and pharmacological study. *Neurology*; 35:130-134.

32. Montplaisir J, Godbout R, Poirier G, Bédard MA (1986). Restless legs syndrome and periodic movements in sleep: physiopathology and treatment with L-dopa. *Clinical Neuropharmacology*; 9:456-463.

33. Mosko SS, Nudleman KL (1986). Somatosensory and brainstem auditory evoked responses in sleep-related periodic leg movements. *Sleep*; 9:399-404.

34. Ondo, William, "Ropinirole for Restless Legs Syndrome," *Movement Disorder*; 14: 138-140 (1999).

35. Reynolds G, Blake DR, Pall HS, Williams A (1986). Restless leg syndrome and rheumatoid arthritis. *British Medical Journal*; 292:659-660.

36. Ruiz-Primo E.(1987). Is nocturnal myoclonus a common sleep disturbance in children with leukaemia. *Dev Med Child Neurol*; 29:833.

37. Salvi F, Montagna P, Plasmati R, Rubboli G, Cirignotta F, Veilleux M, Lugaresi E, Tassinari CA (1990). Restless legs syndrome and nocturnal myoclonus: initial clinical manifestation of familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 53:522-525.

38. Sandyk R, Bernick C, Lee SM, Stern LZ, Iacono RP, Bamford CR (1987). L-Dopa in uremic patients with the restless legs syndrome. *Int J Neurosci*; 35:233-235.

39. Spillane JD (1970). Restless legs syndrome in chronic pulmonary disease. *Br Med J*; 4:796-798.

40. Stiasny K., Oertel W.H., Schüler P. (1998). Cabergoline in RLS, ENS, Nice, Abstract.

41. Thorpy MJ. Chairman (1990). Diagnostic classification steering committee. In: "International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual." Rochester, Minnesota: American Sleep Disorders Association.

42. Trenkwalder C, Stiasny K, Pollmacher T, Wetter T, Schwarz J, Kohnen R, Kazenwadel J, Kruger HP, Ramm S, Kunzel M, Oertel WH, L-dopa therapy of uremic and idiopathic restless legs syndrome: a double-blind, crossover trial. *Sleep* 1995; 18:681-688.

43. Trzepacz PT, Violette EJ, Sateia MJ (1984). Response to opioids in three patients with restless legs syndrome. *Am J Psychiatry*; 141:993-995.

44. von Scheele C (1986). Levodopa in restless legs. *Lancet*; 2:426-427.

45. von Scheele C, Kempf V, Long-term effect of dopaminergic drugs in restless legs. A 2-year follow-up. *Arch Neurol* 1990;47:1223-1224.

46. Walker SL, Fine A, Kryger MH, L-dopa/carbidopa for nocturnal movement disorders in uremia. *Sleep* 1996;19:214-218.

47. Walters AS, Hening WA, Chokroverty S, Gidro-Franck S. A double blind randomized crossover trial of bromocriptine and placebo in restless leg syndrome. *Ann Neurol*; 1988, 24:455-458.

48. Ware JC, Brown FW, Moorad PJ, Pittard JT, Murphy M, Franklin D (1984). Nocturnal myoclonus and tricyclic antidepressants. *Sleep Research*; 13:72.

49. Watanabe S, Ono A, Naito H (1990). Periodic leg movements during either epidural or spinal anesthesia in an elderly man without sleep-related (nocturnal) myoclonus. *Sleep*; 13:262-266.

50. Wechsler LR, Stakes JW, Shahani BT, Busis NA (1986). Periodic leg movements of sleep (nocturnal myoclonus): an electrophysiological study. *Annals of Neurology*; 19:168-173.

#### Сущность изобретения

К удивлению и неожиданно было обнаружено, что кабэрголин и его фармакологически приемлемые соли могут вводиться нуждающимся в них пациентам для лечения симптомов синдрома усталых ног (СУН). Он особенно эффективен для лечения пациентов с СУН, у которых имеется нарастание симптоматики и/или устойчивости СУН или которые склонны к ним. См. приведенные здесь описание и определения нарастания симптоматики и устойчивости.

Предпочтительное раскрытое здесь лечение синдрома усталых ног (СУН) у страдающего или восприимчивого к такому состоянию пациента включает введение эффективного количества соединения, называемого кабэрголин. Химическим названием этого соединения является 1((6-аллилэрголин-8β-ил)-карбонил)-1-(3-(диметиламино)пропил)-3-этилмочевина. Кабэрголин является активным ингредиентом в таблетках DOSTINEX® или CABASER®, продаваемых в США, Европе и Латинской Америке в качестве средств для лечения гиперпролактинемических расстройств и/или в качестве средств для лечения по поводу болезни Паркинсона. Синтез и применение кабэрголина раскрыты и заявлены в патенте США №

4526892, который включен сюда в качестве ссылки.

Могут применяться обычные фармацевтические препараты, например, состоящие, по существу, из инертного фармацевтического носителя и эффективной дозы активного вещества; например, обычные или покрытые защитной оболочкой таблетки, удлиненные таблетки, порошки, растворы, суспензии, эмульсии, сиропы, суппозитории, трансдермальные накладки и т.д. Предпочтительными являются таблетки.

Диапазон эффективной дозы составляет от 0,01 до 10,0 мг/д на одного пациента, чаще пациенту будет вводиться более 0,1 мг на одно введение и в 1 д, а предпочтительно от 0,25 до 10 мг/д, более предпочтительно, от 1 до 6 мг/д, более предпочтительно, от 1 до 4 мг/д и еще более предпочтительно приблизительно, от 1 до 2 мг/д на одного пациента перорально. Хотя эти приведенные выше уровни показывают дозу в мг/д и они обычно могут назначаться один или 2 раза/д, они к удивлению могут назначаться в этих дозах реже, чем ежедневно. Хотя препарат может назначаться один или два раза/д, некоторым пациентам его можно вводить лишь 3 раза/нед, 2 раза/нед или даже 1 раз/нед. Для введения реже одного раза/д размер таблеток или количество вводимого препарата может варьировать, и количество препарата в мг, введенное на одного пациента, может в действительности составить предложенную выше дозу в мг/д. При введении по ежедневной схеме или при менее частом введении упомянутые здесь ежедневные дозы будут назначаться только на день введения.

Следует ожидать, что пациенты с более легкими формами СУН потребуют меньше препарата, в некоторых случаях может соответствовать потребностям 0,05, 0,1 или более предпочтительно 0,25 мг/д. Можно ожидать, что пациентам с более тяжелыми формами СУН и пациентам, которые лечились другими допаминергическими средствами, может потребоваться больше препарата.

Раскрыта также комбинация кабэрголина и леводопа.

Дозы следует увеличивать постепенно. При условии, если пациенты не испытывают непереносимых побочных эффектов, дозировку следует подбирать для достижения максимального терапевтического эффекта.

#### **Описание предпочтительных вариантов реализации**

Кабэрголин является синтетическим производным эрголина и агонистом допамина. Кабэрголин является уникальным агонистом допамина с необычными свойствами. Большинство слов, используемых в этой публикации может раскрываться определениями либо обычно используемыми, либо используемыми специалистом в этой области. Здесь специалистом в этой области может быть врач, лечащий паци-

ента с СУН, или исследователь СУН, такой как кандидат наук, ученый, рассматривающий или оценивающий возможные способы медикаментозного лечения по поводу СУН. Для лучшего описания этого изобретения авторы также представят некоторые специальные определения.

#### **Определения**

##### **Рецепторы допамина**

Традиционно рецепторы допамина группировались на два «семейства» рецепторов, D1 или D2, при этом группировка основывалась на фармакологической реакции. Используя этот тип номенклатуры, кабэрголин можно охарактеризовать как агонист D2(D1) рецепторов, имея в виду, что препарат действует на "семейство" D2 рецепторных участков, но оказывает также некоторое действие на семейство D1. Странно, что кабэрголин уникален в том, что он является полным агонистом семейства D2 с частичной активностью по отношению к семейству D1. Позже, с появлением большего количества методик в молекулярной биологии, рецепторы допамина на основании атрибутов их молекулярного связывания были подразделены на подсемейства. При использовании этой схемы молекулярного подразделения рецепторов можно сказать, что «семейство» физиологии D1 имеет молекулярные рецепторы D1 и D5, и можно сказать, что «семейство» физиологии D2 имеет молекулярные рецепторы D2, D3 и D4, относящиеся к этому семейству. Можно сказать, что кабэрголин связывается с молекулярными рецепторами D2 и D3 при большем связывании с D2, чем с D3. В будущем ученые могут открыть или распознать даже большее количество семейств. Ученые также знают, что в различных областях мозга имеются различные количества рецепторов D1, D5, D2, D3 и D4, но они не полностью понимают, как они распределены среди типов клеток или полное физиологическое значение их существования.

Допаминергическое средство представляет собой любое химическое соединение, которое действует в человеческом организме, подобно допамину, и см. ниже допаминергический агонист. L-допа или леводопа представляет собой допаминергическое средство, потому что в организме человека оно превращается в допамин.

Агонист допамина или допаминергический агонист представляет собой любой лекарственный препарат или химическое соединение, которое может стимулировать рецептор допамина или посредством связывания с рецептором, или вследствие связывания или сопряжения с белками или рецепторами, которые затем связываются с рецепторами допамина или воздействуют на них. Допаминергический агонист может «действовать в организме человека как допамин» и, следовательно, быть допаминергическим средством, но ему не нужно превращаться в допамин, он может просто имитировать неко-

торые из эффектов допамина ввиду стимуляции им рецепторов допамина.

Кабэрголин описан в патенте США № 4526892, включенном сюда в качестве ссылки. В отличие от других агонистов семейства D2 рецепторов, кабэрголин также фармакологически уникален в том, что он является полным D2 агонистом с частичной D1 активностью. Кабэрголин имеет необычайно длительную продолжительность действия, составляющую, по меньшей мере, 24 ч или более (Ahlskog JE, Wright KF, Muentner MD, Adier CN (1996). Adjunctive cabergoline therapy of Parkinson's disease: comparison with placebo and assessment of dose response and duration of effect. Clin. Neuropharmacol;19:202-212 (1996). Здесь мы сообщаем, что действие кабэрголина может продолжаться до 65 ч, и это может быть эффективным способом лечения по поводу СУН в течение 65 ч или более, возможно, длительностью до 1 нед.

Новые способы лечения по поводу СУН

Здесь описывается несколько новых и удивительных способов лечения, которые могут применяться для лечения пациентов с СУН. Наиболее важно то, что кабэрголин может применяться для лечения СУН. Другие новые способы лечения по поводу СУН включают применение в качестве одного соединения лизурида, имеющегося в продаже в виде DOPERGIN®, и применение селегилина в качестве другого соединения, применение категории соединений, известных как ингибиторы СОМТ, включая препарат энтакапон, представляющий еще одно соединение, которое может использоваться для лечения СУН или само по себе, или, более предпочтительно, в комбинации с L-допа, или в одном варианте реализации в комбинации с кабэргOLIном, или в другом варианте реализации в комбинации и с L-допа, и с кабэргOLIном. Все эти соединения и комбинации следует вводить в фармакологически эффективных количествах, определяемых с помощью подбора, или способов, обычно используемых специалистами в этой области. Раскрыто также применение кабэргOLIна или его фармацевтически приемлемых солей при производстве лекарственного препарата для лечения СУН и по поводу любого из описанных здесь симптомов СУН, а также фармацевтическая композиция для применения в качестве способа лечения СУН и по поводу любого из описанных здесь симптомов СУН.

Кабэрголин удивительно эффективен для лечения пациентов с СУН ввиду его длительного периода полувыведения и ввиду того, что он обеспечивает пациентов, страдающих СУН, преимуществами, не обеспечиваемыми любой другой медикаментозной терапией.

1) Уникальная активность препарата может обеспечить возможность нечастого введения его доз. В отличие от любых других известных соединений и особенно других агонистов допамина, кабэрголин может обеспечить пациентам,

страдающим СУН, длительно продолжающееся облегчение. Введение 2 раза/д может быть эффективным, но более предпочтительным является прием 1 раз/д, и в некоторых случаях может быть возможен прием менее 1 раза/д. Некоторые пациенты могут получить эффективное облегчение при приеме препарата через день или даже лишь 1 раз/нед. Прием кабэргOLIна может, но не являясь обязательным, осуществляться вечером.

К удивлению было обнаружено, что кабэрголин имеет период полувыведения 65 ч. Этот длительный период полувыведения обеспечивает пациентам с СУН неожиданную выгоду. Кабэрголин может быть эффективен при приеме ежедневно, через день, 3 раза/нед. или даже 1 раз/нед. Некоторым пациентам с СУН, в зависимости от конкретного пациента и его или ее индивидуальной реакции на препарат, кабэрголин можно назначать лишь 1, 2 или 3 раза/нед. Возможно, наиболее удивительно то, что у некоторых пациентов не потребуется введение кабэргOLIна на регулярной основе. Ввиду его уникальных раскрытых и описанных здесь свойств, в отличие от других имеющихся в настоящее время способов лечения по поводу СУН, которые для поддержания облегчения требуют строгого соблюдения пациентом схемы введения, кабэрголин может вводиться в разное время дня и, возможно, даже не каждый день. Сравните, например, кабэрголин с ропиниролом, который, как свидетельствуют некоторые исследования, для того, чтобы оказывать эффект, должен вводиться в дозах 1, 2 или 3 раза/д. (См, Ondo, William, "Ropinirole for Restless Legs Syndrome," Movement Disorders; 14:138-140 (1999).

Диапазон эффективных доз составляет от 0,01 до 10,0 мг/д, обычно пациенту в 1 д будет вводиться более 0,1 мг, а предпочтительно от 0,25 до 10,0 мг/д, более предпочтительно, от 1 до 6 мг/д, более предпочтительно, от 1 до 4 мг/д и даже более предпочтительно приблизительно от 1 до 2 мг/д на одного пациента внутрь. Хотя эти указанные выше уровни указывают дозу в мг/д, и они обычно могут назначаться 1 или 2 раза/д, к удивлению, они могут вводиться в этих дозировках на основе приема реже одного раза/д. Хотя препарат может вводиться 1 раз/д, 2 раза/д, у некоторых пациентов он может вводиться лишь 3 раза/нед, 2 раза/нед и даже 1 раз/нед. При приеме реже ежедневного размер таблеток или количество вводимого препарата могут варьировать, и количество в мг введенного на одного пациента препарата может в действительности составлять предложенную выше дозу в мг/д. При введении по схеме ежедневного или менее частого приема упомянутые здесь ежедневные дозы должны будут приниматься только на день введения. Ожидается, что лечащий врач обеспечит пациента соответствующим количеством препарата, в зависимости от раз-

личных факторов, включая массу, возраст, медицинский анамнез, физиологическое состояние, особые потребности и т.д. пациента, и соответствующего подбора дозы препарата.

Следует ожидать, что пациентам с более легкими формами СУН потребуется меньше препарата, в некоторых случаях может быть достаточно 0,05, 0,1, 0,5 или, более предпочтительно, 0,25 мг/д. Можно ожидать, что пациентам с более тяжелыми формами СУН и пациентам, которых лечили другими допамиnergическими средствами, потребуется больше препарата.

В дополнение к длительному периоду полувыведения, представляется, что кабэрголин эффективен в качестве средства монотерапии без необходимости вводить его с другими препаратами. В некоторых случаях пациенты, получающие лечение композициями из множества препаратов, таких как с леводопа, принимаемыми дважды за ночь, или с леводопа в комбинации с ингибитором декарбоксилазы, таким как карбидопа, могут вместо этого получать лечение только одним лекарственным препаратом, кабэргOLIном. Хотя в некоторых вариантах реализации этого изобретения применение кабэргOLIна в комбинации с леводопа также раскрыто как новый способ лечения.

Доза кабэргOLIна может подбираться для каждого пациента, но часто потребуется его принимать лишь 1 раз/д или реже и может даже не иметь значения, в какое время дня он принимается.

II) КабэргOLIн имеет более низкую частоту вредных побочных эффектов, которые обычно наблюдаются при других способах лечения СУН, побочных эффектов, известных как нарастание симптоматики или рикошет. В дополнение к приведенному выше описанию, здесь дано дальнейшее описание нарастания симптомов или рикошета.

Нарастание симптоматики включает: а) более раннее начало симптомов СУН вечером, чем перед лечением, б) появление симптомов в течение дня, с) вовлечение других частей тела, обычно предплечий или д) увеличение тяжести заболевания и возможность его развития даже вскоре после начала лечения леводопа. Представляется, что частота нарастания симптоматики выше у пациентов с тяжелым СУН и у пациентов, получающих более высокие дозы леводопа.

В одной форме нарастание симптоматики у пациентов с СУН может быть описано как увеличение тяжести симптомов СУН в дневное время после уменьшения симптомов в ночное время после обычного вечернего приема медикаментозной терапии. В более широком смысле нарастание может относиться к любому увеличению симптомов СУН, которое следует за первоначальным уменьшением симптомов после приема препарата. Оно может появиться у паци-

ента, хорошо реагирующего на лечение в первые несколько дней или недель лечения, но у которого затем имеется скорее увеличение, чем уменьшение тяжести симптомов. Нарастание и/или рикошет часто наблюдались, когда пациентов с СУН лечили препаратом, являющимся допаминергическим средством, таким как леводопа, или некоторыми агонистами допамина, такими как перголид, бромкриптин и т.д. Сообщалось, что в исследовании длительностью 12 нед. нарастание симптоматики произошло у пациентов, получавших лечение L-допа, с частотой 27% (см. Callado-Seidel U, Krazenwadel J, Wetler TC, Kohnen R, et al. Neurology 1999; 52:285-290) и у 82% пациентов с СУН в другом исследовании (см. Allen RP, Earley CJ, Sleep 1996; 3:205-213). В этом последнем из указанных исследований нарастание симптоматики произошло у 31% пациентов с ПДКС (периодические движения конечностей во сне) и у 82% пациентов с СУН. 50% пациентов с СУН при нарастании симптоматики требовали изменения медикаментозной терапии. Из 22 пациентов с СУН и нарастанием симптоматики все 100% этих пациентов сообщили о 3 главных симптомах, тяжесть которых возросла. Симптомы с нарастанием включали: а) распространение во времени - симптомы, которые развивались во время сна, теперь наблюдались раньше в вечернее время. У некоторых пациентов симптомы распространились на все время суток, б) возрастание интенсивности - незначительные симптомы во время сна или вечернее время стали удручающими, с) уменьшение времени в покое, когда развиваются симптомы, и 7% пациентов сообщили об увеличении движений в других частях тела.

Феномен рикошета аналогичен нарастанию симптоматики с появлением симптомов СУН в утренние часы вскоре после пробуждения. Некоторые врачи предпринимают попытки лечения путем переключения на лекарственный препарат пролонгированного действия и/или с помощью добавления утренней дозы леводопа. Следует подчеркнуть, что проблема рикошета отличается от одиночной потери эффективности в течение ночи, которая также наблюдается у некоторых пациентов с особенно тяжелым поражением.

Имеются сообщения, что в открытом испытании длительностью 6 мес. агонист допамина перголид оказывал некоторый эффект у пациентов с развившимся нарастанием симптоматики. С другой стороны, в двух открытых испытаниях с периодом наблюдения соответственно от 6 до 28 и от 2 до 39 мес. нарастание симптоматики также наблюдалось у пациентов, получавших лечение перголидом (опять же реагирующих на допаминергические средства). В одном исследовании у 15% пациентов, получавших лечение перголидом, наблюдалось нарастание симптоматики (см. Earley CJ, Allen

RP). Перголид и карбидопа/леводопа применялись при лечении синдрома усталых ног и периодических движений конечностей во сне у последовательных серий пациентов. В этом исследовании 21 из 51 пациента реагировал на леводопа, 26 из 51 переключились на перголид, 19 из 26 пациентов, получавших перголид, хорошо реагировали на лечение, однако у 4 из 26 пациентов, получавших перголид, имелось нарастание симптоматики. Оказалось, что пациенты с ПДКС хорошо реагировали на L-допа, а пациенты с СУН реагировали на перголид.

Неясно, почему у некоторых пациентов развивается феномен рикошета или нарастания симптоматики, а у некоторых нет. Ясно то, что необходим лекарственный препарат, при котором пациенты и лечащий врач имели бы некоторую уверенность, что нарастание симптоматики не произойдет. Хотя авторы здесь не дают гарантий, что при лечении кабэрголоном нарастание симптоматики не произойдет никогда, гораздо менее вероятно, что нарастание симптоматики или рикошет произойдут у пациентов, получающих лечение кабэрголоном, чем у пациентов, получающих лечение другими допаминергическими средствами, такими как леводопа или перголид.

Представляется, что кабэрголоид имеет меньше побочных эффектов в виде нарастания симптоматики или рикошета, которые, как известно, беспокоят пациентов, принимающих другие виды медикаментозной терапии. Побочные эффекты в виде нарастания симптоматики или рикошета могут быть самыми неприятными, причем пациент знает, что ценой, которую он или она должен заплатить за первоначальное облегчение его или ее симптомов, может быть более высокая интенсивность симптомов позже. Пациент, испытывающий нарастание симптоматики или рикошет, может получить облегчение ночью, вероятно позволяющее поспать, но ему придется испытать вдвое или втрое большее, чем обычно, количество периодических движений ног на следующий день. Пациент, испытывающий эффекты нарастания симптоматики или рикошета, вероятно, предпочел бы вместо этого получать лечение кабэрголоном, чем лечение, при котором ему за приемлемый ночной сон придется «огрбить Петра для того, чтобы заплатить Павлу».

III) Кабэрголоин может быть очень полезен при лечении симптомов СУН в отдаленные сроки после способов лечения другими допаминергическими средствами и агонистами допамина, такими как L-допа, ставшими неэффективными вследствие устойчивости пациента к медикаментозному лечению.

Устойчивость у пациентов с СУН может быть описана как приспособление к медикаментозной терапии. Это значит, что для облегчения тех же симптомов, которые ранее лечились меньшими количествами препарата, требуется

все больше и больше препарата, или что такое же количество препарата обеспечивает все меньшее и меньшее облегчение от симптомов, подвергающихся лечению. Известно, что устойчивость развивается при лечении леводопа пациентов, страдающих СУН. Устойчивость к препарату обычно становится очевидной приблизительно после 3-6 мес. лечения препаратом. Устойчивость к леводопа встречается часто.

В отличие от ранее известных агонистов допамина, лечение кабэрголоном обеспечивает длительно продолжающееся облегчение от симптомов СУН при низкой устойчивости. Это значит, что эффективное излечение может поддерживаться без большого увеличения количества препарата, которое требуется предоставить пациенту. В большинстве случаев, как только подобранная доза кабэрголоина дает выраженный клинический эффект, увеличение дозы препарата не потребуется.

IV) Кабэрголоин обеспечивает улучшение типов сна у пациентов с патологическими типами сна. Кабэрголоин особенно эффективен при нормализации типов сна у пациентов с СУН. У многих пациентов с СУН имеются патологические типы сна, и чем тяжелее симптомы СУН, тем хуже спят эти пациенты. Вероятно, самым большим благоприятным облегчающим эффектом кабэрголоина у пациентов с СУН является его способность предоставить этим пациентам возможность хорошего ночного сна.

Кабэрголоин, таким образом, рассматривается как средство, обеспечивающее длительно продолжающееся и улучшенное излечение, с удобным и нечастым приемом без неприятных побочных эффектов, часто наблюдаемых при других способах лечения СУН. В отличие от часто практикуемой необходимости комбинировать препарат с другим допаминергическим средством, кабэрголоин часто может назначаться в качестве монотерапии. Однако следует отметить, что здесь также раскрывается применение для некоторых пациентов, или получение лекарственного препарата, или лечение, включающее комбинацию кабэрголоина и допаминергического средства, включая леводопа, и/или другие допаминергические агонисты, упомянутые в документе, включая раздел предшествующего уровня техники, комбинации препаратов, применяемых в фармакологически приемлемых количествах, и, более предпочтительно, в количествах кабэрголоина при изолированном применении, раскрытых выше для кабэрголоина и для леводопа, которые обычно бы назначались специалистом при введении леводопа или одного допаминергического средства с другим допаминергическим средством.

Ожидаемые результаты

В открытом поисковом испытании длительностью 12 нед. исследовались эффекты однократной дозы кабэрголоина в вечернее время на симптомы СУН у 9 пациентов, и здесь пред-

ставлены его результаты. См. также Stiasny K., Oertel W.H., Schuler P. (1998). Cabergoline in RLS, ENS, Nice, Abstract. Для оценки эффективности и переносимости этого длительно действующего (D1)/D2 агониста допамина кабэрголина (период полувыведения >65 ч) мы в открытом поисковом испытании исследовали 9 пациентов, которые ранее прошли безуспешное лечение леводопа, и у которых частично развилось нарастание симптоматики.

Эффективность оценивали с помощью полисомнографии и субъективного рейтинга. Все пациенты ранее испытали частичный благоприятный эффект терапии леводопа (либо стандартного препарата, либо стандартного препарата и препарата пролонгированного действия) и у части из них на фоне терапии леводопа развилось нарастание симптоматики. При включении в исследование все пациенты одновременно получали домперидон (20 мг 2 раза/д) и пятеро еще получали терапию леводопа (400-800 мг). В исходе все пациенты получали монотерапию кабэрголоном (средняя доза 2,1 мг, диапазон от 1 до 4 мг). Вследствие отличной переносимости кабэргололина у всех пациентов было прекращено применение домперидона. Полисомнографические данные показали значительное уменьшение числа периодических движений ног (ПДН) во время сна, ПДН при возбуждении и пробуждении. Удлинялось общее время сна, укорачивалось латентное состояние сна и увеличивалась эффективность сна. Все пациенты сообщили о значительном облегчении симптомов СУН или избавились от них. Эти результаты показывают, что кабэрголин, вводимый в виде однократной вечерней дозы, эффективен и хорошо переносим при синдроме усталых ног, особенно у пациентов с тяжелым СУН и у пациентов, у которых в условиях терапии леводопа развилось нарастание симптоматики.

Кроме облегчения указанных выше симптомов СУН, имеется еще один значимый благоприятный эффект от введения кабэргололина для лечения СУН. Многие пациенты, которые получали L-Допа или L-Допа в комбинации с ингибитором допа-декарбоксилазы, отметили благоприятный эффект кратковременного облегчения симптомов СУН, хотя часто с упомянутыми выше эффектами рикошета и/или нарастания симптоматики, но затем они становятся «устойчивыми» к лечению, и после периода времени, продолжающегося обычно 6 мес. или менее, у них больше не наблюдается хорошей реакции на лечение. Это может быть представлено в визуальной форме с помощью графика динамики во времени облегчения симптоматических явлений СУН с началом лечения во время «ноль». По мере истечения 6 мес. после лечения L-Допа или более, данные представляют график, показывающий линию, которая постепенно снижается с высокой точки, начиная с лечения, до низкой точки через 6 мес. лечения

или более. Наоборот, по мере истечения 6 мес. после лечения кабэрголоном или более, данные представляют график, показывающий линию, которая имеет гораздо меньший уклон при применении кабэргололина, чем L-Допа, с высокой точки, начиная с лечения, до низкой точки через 6 мес. после лечения или более. Это отсутствие устойчивости к лечению кабэрголоном является наиболее удивительным и неожиданным.

Для лечения СУН кабэрголин может назначаться в диапазоне доз от 0,1, а более предпочтительно, от 0,25 до 6 мг на одного человека в 1 д, при предпочтительном диапазоне от 1 до 4 мг/человека в 1 д, и более предпочтительно - от 1 до 2 мг. У некоторых пациентов кабэрголин может назначаться в этих дозировках также через день и тем не менее обеспечить облегчение от СУН.

Здесь описан способ получения лекарственного препарата, который может использоваться для лечения СУН. Лекарственный препарат может быть получен с использованием кабэргололина в качестве активного ингредиента плюс стандартные наполнители, композиции и препараты, известные специалисту.

Кабэрголин может быть предоставлен пациентам, никогда ранее не получавшим лечение от СУН, или он может быть назначен пациентам, ранее получавшим лечение любыми другими лекарственными препаратами, особенно препаратами, упомянутыми в разделе предшествующего уровня техники этого документа. Кабэрголин особенно может применяться у пациентов, страдающих от симптомов заболевания, которые ранее получали лечение D2 агонистом или леводопа или L-допа, или которые в настоящее время получают лечение такими соединениями.

Пациенты с СУН, испытывающие во время сна от 2 до 8 периодических движений ног (ПДН) в 1 ч, являются особенно хорошими кандидатами на лечение кабэрголоном, а пациенты, испытывающие 3-7, 4 или 5 ПДН/ч также являются предпочтительными кандидатами на прием препарата.

Приведенное выше описание должно полностью раскрыть это изобретение и дать возможность специалисту осуществить его на практике. Ожидается, что будут применяться и описаны здесь очевидные варианты и комбинации изобретения со способами лечения, упомянутыми в разделе «Предшествующий уровень техники». Кроме того, для дополнительной иллюстрации изобретения представлен пример. Описания предоставляют руководство относительно аналогичных исследований, которые могут проводиться, и их ожидаемых результатов. Для специалиста должны быть понятны очевидные изменения этого примера.

#### Пример

После 2-недельного исходного периода все пациенты в открытом испытании получали ле-

чение кабэрголоном в течение 12 нед. За 2 нед. до исходного периода пациенты должны были прекратить прием любого лекарственного препарата, кроме леводопа, который, как известно, обладает положительным или отрицательным воздействием на СУН (т.е. другие агонисты допамина, бензодиазепины, опиоиды или другие психотропные средства). Пациентам, получавшим лечение леводопа, разрешалось или приостановить прием леводопа перед включением в исследование, или продолжать, постепенно уменьшать дозу или прекратить прием леводопа во время исследования. Для предотвращения хорошо известных периферических допаминергических побочных эффектов, таких как тошнота, рвота, головокружение и артериальная гипотония, одновременно первоначально назначался домперидон (не имеющийся в США) и так же при возможности постепенно отменялся. Введение кабэрголоина начинали с 0,5 мг в виде однократной вечерней дозы, принимаемой за 2 ч перед сном, и ступенчато увеличивали ее на 0,5 мг до тех пор, пока, по мнению пациента, не наблюдалось четкое облегчение или исчезновение симптомов СУН. У пациентов, получавших лечение леводопа, дозу леводопа постепенно уменьшали, и при возможности его прием прекращали. Для гарантии выполнения критериев отбора проводили сбор неврологического анамнеза, обследование, снимали электрокардиограмму, проводили рентгеновское исследование грудной клетки и полисомнографию. Независимо от приема леводопа или его прекращения, для оценки диагноза и критериев включения/исключения в течение двух ночей проводилась полисомнография (включая одну ночь адаптации). После периода лечения длительностью 12 нед. пациентов снова исследовали в течение одной ночи в лаборатории сна. Субъективные рейтинги получали в исходном состоянии, через 4 нед., 8 нед. и в исходе через 12 нед. Кроме того, пациентов контролировали с помощью телефонных звонков для того, чтобы отметить любые неблагоприятные явления и определить, нужно ли увеличить дозировку исследуемого препарата, уменьшить дозу леводопа и уменьшить дозу домперидона. Временной график телефонных звонков менялся, и их частота зависела главным образом от одновременного наличия терапии леводопа.

#### Критерии включения

Пациентов включали в исследование, если они соответствовали минимальным диагностическим критериям в соответствии с положениями, разработанными Международной Исследовательской Группой СУН. После рейтинга клинических симптомов в исходном состоянии пациентов направляли на полисомнографию без какого-либо специфического лечения СУН, кроме приема леводопа. Пациентов включали в исследование, если у них было более 5 ПДН за 1 ч времени нахождения в постели (показатель

ПДН) и показатель эффективности сна (общее время сна на 1 ч времени нахождения в постели) составлял менее 85%.

#### Критерии исключения

Исключались пациенты с признаками любого другого расстройства сна, по данным полисомнографии, особенно синдрома апноэ во время сна (показатель расстройства дыхания >5 за 1 ч общего времени сна). Исключались также лица, получающие нейролептические, антидепрессантные или другие психотропные лекарственные средства или пациенты с любым тяжелым дополнительным заболеванием (с особым учетом пневмосклероза) или наркотической зависимости. Не включались пациенты с установленной или предполагаемой повышенной чувствительностью к производным спорыньи и пациенты с клинически значимым изменением данных обычных лабораторных исследований. В этом исследовании не разрешалось участвовать женщинам во время беременности или лактации или женщинам без безопасной контрацепции.

#### Схема приема

Исследуемый лекарственный препарат имелся в таблетках, содержащих 0,5 мг, 1 мг или 2 мг кабэрголоина (Cabaseril®, Pharmacia & Upjohn, Erlangen, Germany). Препарат принимали за 2 ч до отхода ко сну. Исходное лечение состояло из одной таблетки 0,5 мг. Если пациенты считали, что в пределах 3 д. не было достаточного облегчения их симптомов СУН, включая нарушение сна, они могли увеличивать дозировку ступенчато на 0,5 мг. При необходимости увеличенная доза могла быть снова уменьшена. Все пациенты первоначально одновременно получали домперидон по 20 мг 2 раза/д., который при возможности постепенно отменялся, и его прием прекращался. Лиц, ранее получавших леводопа, просили по возможности одновременно снижать дозу леводопа.

#### Полисомнографические исследования

Для оценки критериев включения/исключения и для получения первичных и вторичных показателей эффективности в исходном состоянии и в конце исследования через 12 нед. в течение одной ночи (с 11 ч. вечера до 7 ч. утра) выполняли полисомнографические записи. Исследования включали мониторинг электроэнцефалограммы (ЭЭГ) (C3-A2, C4-A1), электроокулограммы, электромиограммы (ЭМГ) мышц подбородка, ЭМГ обеих передних большеберцовых мышц и электрокардиограммы (ЭКГ). В способах ПСГ использовались стандартные процедуры, такие как процедуры Pollmacher и Schultz. В исходном состоянии с помощью стандартных способов контролировали дыхание, воздушный поток в полости рта и носа, усилие при дыхании и насыщение кислородом. С помощью принятых методов проводили также оценку сна в баллах. Оценку ПДН в баллах проводили в случае, если оно было частью серии, по меньшей мере, четырех последовательных

движений, продолжающихся от 0,5 до 5 с при интервале между явлениями от 4 до 90 с. Показатель ПДН рассчитывали как число ПДН за 1 ч времени нахождения в постели, показатель возбуждения, связанного с ПДН - как число явлений возбуждения, связанных с ПДН, за 1 ч общего времени сна. Эффективность сна рассчитывали как общее время сна за 1 ч времени нахождения в постели, а начало сна - как временную точку первого периода второй фазы сна с медленным движением глаз, продолжающегося, по меньшей мере, 3 мин.

#### Субъективные рейтинги

После каждой ночи записей и при каждом посещении через 2 и 4 нед. пациенты составляли рейтинг тяжести заболевания (от нормально до крайне тяжелого заболевания), оценивали эффект лечения с помощью составления рейтинга общего улучшения их состояния с использованием шкалы общих впечатлений пациентов (ОВП, общее состояние от гораздо худшего до намного лучшего), оценивали тяжесть симптомов СУН в течение времени засыпания, в течение ночи и в течение дня (шкала: от 0 = отсутствует до 10 = очень сильные) и удовлетворение сном (от очень неудовлетворен до очень удовлетворен). Кроме того, пациенты с использованием модифицированной 50 мм Зрительной Аналоговой Шкалы Гамбургера составляли рейтинг качества их жизни, касающийся их благополучия и жалоб в течение предшествующей недели. Пациенты при каждом посещении в ходе исследования также заполняли дневник сна с составлением рейтинга следующих симптомов: общая оценка сна (от очень плохой до очень хорошей ночи), латентное состояние сна, время сна, частота эпизодов пробуждения и непреодолимая потребность двигать ногами во время засыпания, в течение ночи и в течение дня (шкала: 0 = отсутствует до 10 = очень сильное).

#### Рейтинг врача

Врач составлял рейтинг тяжести заболевания в исходном состоянии (от нормального до крайне тяжелого заболевания), общего улучшения (общее состояние от гораздо худшего до намного лучшего) и побочных эффектов с помощью использования шкалы Клинических Общих Впечатлений (КОВ).

#### Безопасность

Безопасность кабэргалина оценивали по типу и частоте неблагоприятных явлений, клинически значимым изменениям лабораторных данных или ЭКГ и преждевременному прекращению участия в исследовании. Неблагоприятные явления классифицировали как серьезные в сравнении с не серьезными и характеризовали по интенсивности, связи с медикаментозным лечением, течением и лечебным вмешательством.

#### Статистический анализ

Статистическую оценку выполняли с использованием описательной статистики в виде анализа с допущением, что пациенты получали назначенное лечение.

В этом примере были получены следующие результаты:

#### Исследуемые.

В исследовании участвовали 9 пациентов (7 женщин и 2 мужчины, средний возраст  $54,1 \pm 8,7$  лет, диапазон от 38,1 до 64,3 лет) с идиопатическим СУН в течение  $23,1 \pm 13,7$  лет (диапазон от 5 до 47 лет). Они ранее безуспешно получали лечение леводопа, несмотря на несколько попыток подбора дозировки. При включении в исследование пациенты получали леводопа при дозировках в диапазоне от 400 до 800 мг. У них всех на фоне приема леводопа развилось нарастание симптоматики. Остальные 4 пациента во время исходного исследования не получали специфического медикаментозного лечения по поводу СУН. 2 других пациента ранее получали лечение другими агонистами дофамина, причем у одного из них на фоне приема низких доз бромкриптина (5 мг) развилась тяжелая артериальная гипотония. В исходном состоянии врач расценивал болезнь пациентов как крайне тяжелую (2), очень тяжелую (4) или средней тяжести (3).

#### Лекарственный препарат и дозировка.

В конце исследования (в диапазоне от 84 до 89 д.) все пациенты получали монотерапию кабэргалином (средняя дозировка 2,1 мг) при дозировках у 8 пациентов в диапазоне от 1,0 до 3,0 мг (1 мг у 2; 1,5 мг у 1; 2 мг у 3; 2,5 мг у 1; 3 мг у 1). Один пациент, который включился в исследование, принимая леводопа в дозе 800 мг, в конечном итоге потребовал 4,0 мг кабэргалина. Кабэргалин назначали 4 раза/д. вечером с 7 до 9 ч. Все пациенты, которые исходно принимали леводопа, во время исследования прекратили лечение леводопа. Ввиду хорошей переносимости кабэргалина все пациенты прекратили прием домперидона.

#### Эффективность

Полисомнография: Анализ двух первичных исходов показал более высокий эффект кабэргалина, в сравнении с исходными измерениями, по следующим показателям: 1) общее число ПДН во время пребывания в постели статистически значимо уменьшилось с  $195,8 \pm 109,1$  до  $26,4 \pm 40,2$  мин и 2) общее время сна удлинилось более, чем на 1 ч с  $302,7 \pm 50,7$  мин до  $379,4 \pm 59,8$  мин. Вторичные полисомнографические показатели эффективности выявили выраженное увеличение эффективности сна (с  $63,1 \pm 10,5\%$  до  $79,1 \pm 13,5\%$ ) и латентное состояние сна укоротилось почти на полчаса ( $42,4 \pm 49,1$  мин. в сравнении с  $16,3 \pm 22,8$  мин.). Другие показатели ПДН выявили значимое уменьшение показателя ПДН ( $27,7 \pm 17,1$  в сравнении с  $3,6 \pm 5,3$ ), количества явлений возбуждения, связанного с ПДН ( $51,7 \pm 42,3$  в сравнении с  $6,4$

$\pm 11,2$ ), показателя возбуждения, связанного с ПДН ( $10,4 \pm 7,8$  в сравнении с  $1,0 \pm 1,7$ ) и числа эпизодов пробуждения, связанных с ПДН ( $9,6 \pm 4,9$  в сравнении с  $1,0 \pm 2,0$ ) (см. табл. 1).

#### Субъективные рейтинги сна и СУН

В условиях монотерапии кабэрголоином тяжесть заболевания оценивалась как гораздо менее выраженная, поскольку пациенты определяли свой рейтинг по шкале ОВП как нормальный (5) или пограничный (2), и лишь 2 считали себя умеренно больными, в сравнении с исходным состоянием, при котором пациенты определяли рейтинг своего заболевания, оценивая его как крайне тяжелое (2), очень тяжелое (4) или средней тяжести (3). При приеме кабэрголоина рейтинг общего состояния по шкале ОВП определялся как гораздо лучше (6) или намного лучше (3). Общие рейтинги тяжести СУН в течение последней недели каждого посещения в ходе исследования показали, что симптомы СУН значимо облегчались в течение периода времени засыпания ( $4,9 \pm 4,3$  в сравнении с  $0,4 \pm 0,7$ ), в течение ночи ( $6,7 \pm 2,7$  в сравнении с  $1,6 \pm 2,6$ ) и в течение дня ( $5,1 \pm 3,4$ , в сравнении с  $0,8 \pm 1,7$ ). Все пациенты сообщили о значительном облегчении или исчезновении симптомов СУН. В исходе пациенты были гораздо больше удовлетворены своим сном, поскольку 2 были очень удовлетворены, 4 значительно удовлетворены, 1 умеренно удовлетворен и лишь 2 пациента были умеренно не удовлетворены, в сравнении с исходным состоянием, при котором все пациенты были очень (1), значительно (6) или умеренно (2) не удовлетворены своим сном.

В исходе в дневниках сна рейтинг общего качества предшествующей ночи по шкале от нуля (очень плохое) до 10 (очень хорошее) был гораздо выше (6,9), чем в исходном состоянии (3,1). В условиях монотерапии кабэрголоином пациентам также реже приходилось вставать (0,6 раз) (в сравнении с 2,1 раза за ночь в исходном состоянии).

#### Субъективные рейтинги качества жизни

Зрительные Аналоговые Шкалы Гамбургера могут подразделяться на 6 шкал, измеряющих удовлетворение жизнью, и 6 шкал, измеряющих отрицательные ощущения и жалобы. В списке из 4/5 показателей пациенты давали гораздо лучший рейтинг качества своей жизни, чем в исходном состоянии.

#### Врачебный рейтинг тяжести СУН

Врачебный рейтинг показал значимое общее улучшение. На фоне приема кабэрголоина рейтинг общего состояния стал гораздо лучше у 5, намного лучше у 3 и минимально улучшился у 1 пациента.

#### Безопасность

Неблагоприятные явления: Всего у 5 пациентов было отмечено 8 неблагоприятных явлений, вероятно связанных с исследуемым препаратом. Эффектами, вероятно связанными с пре-

паратом, были вестибулярные осложнения (2), головокружение (2), головная боль (2), диарея (1) и тошнота у 1 пациента, позже приведшие к временному уменьшению дозы кабэрголоина. Серьезных побочных эффектов не было, и ни один пациент не вышел из исследования. Все неблагоприятные явления были временными и считались как укладывающиеся в диапазон от легких до умеренных эффектов. Не было выявлено значимых изменений в лабораторных данных и на ЭКГ. Поскольку общая переносимость была отличной, все пациенты смогли постепенно снижать дозу домперидона и, наконец, прекратить его прием.

#### Обсуждение

Результаты этого открытого поискового испытания впервые показывают, что (D1)/D2 агонист допамина пролонгированного действия кабэрголоин очень эффективен и хорошо переносим при лечении синдрома усталых ног. 12-недельный период лечения с введением одной вечерней дозы кабэрголоина от 1 до 4 мг (в среднем 2,1 мг) привел к полному или значительному облегчению симптомов СУН и выраженному улучшению субъективных и объективных показателей сна у всех пациентов, которых ранее безуспешно лечили леводопой. У двух пациентов, у которых имелось полное облегчение симптомов СУН, субъективное качество сна улучшилось, но они были все еще умеренно не удовлетворены своим сном. Снижение дозировки кабэрголоина смогло дополнительно улучшить сон у этих пациентов без усугубления симптомов СУН, свидетельствуя о том, что причиной этого был хорошо известный возбуждающий эффект агонистов допамина. У всех наших пациентов нарастание симптомов СУН, вызванное леводопой, было устранено при приеме кабэрголоина. У всех пациентов вследствие хорошей переносимости кабэрголоина дозировка домперидона постепенно уменьшалась и, наконец, его прием прекращался. Серьезных неблагоприятных эффектов не было, и ни один пациент не прекратил исследование вследствие побочных эффектов. Кроме того, в условиях монотерапии кабэрголоином в дозе 4 мг мы не наблюдали периферических или других допаминергических побочных эффектов.

Несколько последних исследований, включая двойные слепые испытания с плацебо контролем показали, что леводопа обеспечивает эффективное лечение синдрома усталых ног и этот препарат получает все более широкое признание при выборе лечения СУН. Вследствие короткого периода полувыведения (от 2 до 4 ч) композиции регулярного высвобождения часто не поддерживают терапевтическую концентрацию в крови в течение ночи. Предпринимались попытки справиться с этой сложностью с попыткой создать формулу леводопы пролонгированного высвобождения. Кроме того, лечение леводопы, особенно у пациентов с тяжелым

СУН, могут осложнить серьезные проблемы. В течение этого относительно короткого периода лечения не наблюдалось нарастания симптоматики у пациентов. Хотя размер выборки ограничен, результаты показывают, что 1) кабэрголин эффективен при лечении СУН, 2) что он также эффективен у пациентов с тяжелым СУН и, что наиболее важно, 3) что он эффективен у пациентов, у которых на фоне терапии леводопа развивается нарастание симптоматики.

Кабэрголин представляет собой первое химическое средство, обеспечивающее эффективность при лечении СУН в течение 24 ч.

Таблица. Результаты полисомнографии в исходном состоянии (причем 5 из 9 пациентов получают терапию леводопа), в сравнении с исходом при монотерапии кабэргOLIном

	Исходное состояние	12 недель
Латентное состояние сна (мин)	42,4±49,1	16,3±22,8
Общее время сна (мин)	302,7±50,7	379,4±59,8
Эффективность сна (%)	63,1±10,5	79,1±12,5
Кол-во ПДН	195,8±109,1	26,4±40,2
Показатель ПДН	27,7±17,1	3,6±5,3
Возбуждение, связанное с ПДН	51,7±42,3	6,4±11,2
Показатель возбуждения, связанного с ПДН	10,4±7,8	1,0±1,7
Пробуждение, связанное с ПДН	9,6±4,9	1,0±2,0

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения синдрома усталых ног (СУН) у страдающего СУН пациента и нуждающегося в эффективном его лечении, включающий введение эффективного количества кабэргOLIна или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ по п.1, в котором указанная доза кабэргOLIна составляет приблизительно от 0,1 до 6 мг на одного пациента на одно введение, на основе потребности.

3. Способ по п.2, в котором указанная доза кабэргOLIна вводится 1 раз/д.

4. Способ по п.2, в котором указанная доза кабэргOLIна вводится 4 или 5 раз/нед. в количествах приблизительно от 0,25 до 6 мг на одно введение.

5. Способ по п.2, в котором указанная доза кабэргOLIна вводится 2 или 3 раза/нед. в количествах приблизительно от 0,25 до 6 мг на одно введение.

6. Способ по п.5, в котором указанная доза кабэргOLIна вводится 1 раз/нед. в количествах приблизительно от 0,25 до 6 мг на одно введение.

7. Способ по п.1, в котором указанная доза кабэргOLIна составляет приблизительно от 0,25 до 4 мг/д.

8. Способ по п.1, в котором указанная доза кабэргOLIна составляет приблизительно от 0,25 до 2 мг/д.

9. Способ лечения синдрома усталых ног (СУН) у страдающего СУН пациента, который ранее получал лечение или одновременно полу-

чает лечение одним или более из следующих препаратов: агонист допамина, бензодиазепин или психотропное средство, включающий введение эффективного количества кабэргOLIна или его фармацевтически приемлемой соли.

10. Способ по п.9, в котором предшествующее или одновременное лечение проводится или проводилось агонистом допамина, и доза кабэргOLIна составляет приблизительно от 0,1 до 6 мг/д.

11. Способ по п.9, в котором указанный агонист допамина представляет собой или представлял собой леводопа.

12. Способ по п.11, в котором указанная доза кабэргOLIна составляет приблизительно от 0,25 до 4 мг/д.

13. Способ по п.9, в котором указанное предшествующее или одновременное лечение проводится или проводилось бензодиазепинами и указанная доза кабэргOLIна составляет приблизительно от 0,25 до 4 мг/д.

14. Способ по п.13, в котором указанный бензодиазепин представляет собой клоназепам (клонопин).

15. Способ по п.9, в котором указанное предшествующее или одновременное лечение проводится или проводилось указанным психотропным средством, в котором указанное психотропное средство представляет собой опиоид и указанная доза кабэргOLIна составляет приблизительно от 0,1 до 4 мг/д.

16. Способ лечения синдрома усталых ног (СУН) у страдающего СУН пациента, когда пациент страдал от эффектов нарастания симптоматики или рикошета или считается восприимчивым к ним в результате предшествующего лечения по поводу СУН, в котором предшествующее лечение состоит из лечения одним или более из следующих препаратов: допаминергическое средство, агонист допамина, бензодиазепин или психотропное средство, включающий введение эффективного количества кабэргOLIна или его фармацевтически приемлемой соли.

17. Способ лечения пациентов, которые плохо спят, включающий введение эффективного количества кабэргOLIна или его фармацевтически приемлемых солей.

18. Способ по п.17, в котором указанные пациенты, по данным измерения с помощью стандартных тестов сна, имеют патологические типы сна.

19. Способ по п.16, в котором указанное эффективное количество кабэргOLIна составляет приблизительно от 0,25 до 5 мг/д. на одного пациента.

20. Способ по п.16, в котором указанное предшествующее лечение состояло в лечении агонистом допамина, в котором указанный агонист допамина представляет собой леводопа и указанное эффективное количество кабэргOLIна составляет приблизительно от 0,25 до 5 мг/д. на одного пациента.

21. Способ лечения синдрома усталых ног (СУН) у страдающего СУН пациента, когда пациент страдал от устойчивости к предшествующему лечению СУН, в котором предшествующее лечение состояло в лечении одним или более из следующих препаратов: допаминергическое средство, агонист допамина, бензодиазепин или психотропное средство, включающий введение эффективного количества кабэрголоина или его фармацевтически приемлемой соли.

22. Способ по п.21, в котором указанное предшествующее лечение состояло в лечении агонистом допамина, в котором указанный агонист допамина представляет собой леводопа и указанное эффективное количество кабэрголоина или его соли составляет от 0,1 до 4 мг/д. на одного пациента.

23. Способ лечения синдрома усталых ног (СУН) у страдающего СУН пациента и нуждающегося в эффективном его лечении, включающий введение эффективного количества кабэрголоина или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с эффективным количеством леводопа или его фармацевтически приемлемых солей.

24. Способ лечения синдрома усталых ног (СУН) один раз в день у страдающего СУН пациента и нуждающегося в эффективном его лечении, включающий введение пациенту 1 раз/д.

эффективного количества кабэрголоина или его фармацевтически приемлемой соли.

25. Способ лечения синдрома усталых ног (СУН) у страдающего СУН пациента и нуждающегося в эффективном его лечении, включающий введение эффективного количества кабэрголоина или его фармацевтически приемлемой соли, но без введения другого допаминергического средства.

26. Способ лечения синдрома усталых ног (СУН) у страдающего СУН пациента и нуждающегося в эффективном его лечении, состоящий, по существу, из введения эффективного количества кабэрголоина или его фармацевтически приемлемой соли.

27. Способ лечения по любому из пп.1-26, при котором кабэрголоин вводится пациенту один раз в день.

28. Способ лечения по любому из пп.1-26, при котором кабэрголоин вводится пациенту через день.

29. Способ лечения по любому из пп.1-26, при котором кабэрголоин вводится пациенту 2-3 раза в неделю.

30. Применение кабэрголоина или его фармацевтически приемлемых солей в производстве лекарственного препарата для лечения СУН и по поводу любого из описанных здесь симптомов СУН.

