

## Klinikinė patirtis gydant Parkinsono ligą ropinioliu

---

**V. Valeikienė**

*Eksperimentinės ir klinikinės  
medicinos instituto  
Gerontologijos ir reabilitacijos  
centras*

**Santrauka.** Parkinsono ligai (PL) gydyti vartojami kelių grupių medikamentai. Atsižvelgus į Parkinsono ligos diagnostikos ir gydymo algoritmą bei įvertinus ligonio amžių, kada susirgo Parkinsono liga, gydyti dažniausiai rekomenduojama pradėti dopamino agonistais arba amantadinu, o tik vėlesnėse ligos stadijose skirti levodopos bei kitų grupių preparatų. Straipsnyje plačiau apžvelgiamas gydymas naujos kartos dopamino agonistu ropinioliu, kuris efektyvumu ligos pradžioje prilygsta levodopai ir tinka monoterapijai net 2–6 metus nuo ligos pradžios.

**Raktažodžiai:** Parkinsono liga, gydymas, dopamino agonistai, ropiniolis  
Neurologijos seminarai 2004; 1(19): 48–51

---

Dopamino agonistai (DA) – efektyviausi po levodopos antiparkinsoniniai vaistai, kurių poveikis ligos simptomams pradinėse stadijose prilygsta levodopai [1–8]. Dopamino agonistai tiesiogiai veikia striatinius dopamino receptorius ir nepriklauso nuo degeneruojančių dopaminerginių neuronų. Pagrindinis taikinytis, gydant Parkinsono ligą, yra D2 receptoriai, kurie išsidėstę nigrostriatiniuose, mezolimbiniuose, mezkortikaliniuose takuose ir dalyvauja motoriniuose procesuose. Diskinezijoms atsirasti svarbūs ir D1 bei D3 receptoriai.

Ankstyvoje ligos stadijoje posinapsiniai dopamino D1, D2 ir D3 receptoriai būna santykinai gerai išlikę ir reaguoja į tiesioginę dopaminerginę stimuliaciją. Tai leidžia taikyti naują Parkinsono ligos gydymo strategiją. Pradinėse ligos stadijose skiriama monoterapija dopamino agonistais, kad būtų kiek galima vėliau pradėti skirti levodopos ir taip nutolinti levodopos sukeltų motorinių komplikacijų išsivystymą [9–15]. Vėlesnėse ligos stadijose DA, vartojami kartu su levodopa, sustiprina levodopos poveikį ir leidžia 10–30% sumažinti levodopos paros dozę. Tai taip pat sumažina riziką atsirasti levodopos sukeltoms motorinėms komplikacijoms. Nustatyta, kad, skiriant levodopos preparatus kartu su dopamino agonistais, rizika atsirasti motorinėms fliktuacijoms ir diskinezijoms yra 10 kartų mažesnė nei gydant vien levodopos preparatais. Kitas DA privalumas – jie neveikia endogeninio dopamino apy-

kaitos ir nesukelia stipresnio oksidacinio pažeidimo. Manoma, kad DA turi neuroprotektinį poveikį D2 autoreceptoriams, esantiems presinapsiniuose dopaminerginiuose neuronuose.

Lietuvoje registruoti šie dopamino agonistai: bromokriptinas, pramipeksolis ir ropiniolis. Bromokriptinas yra pirmos kartos dalinis D2 ir D3 receptorių dopamino agonistas ir D1 receptorių antagonistas. Šis vaistas turi didelį afinitetą 5-HT receptoriams. Tuo galima paaiškinti, kodėl vartojant bromokriptino gali išsivystyti haliucinacijos. Antrajai kartai priklauso ropiniolis (*Requip*) ir pramipeksolis (*Mirapexin*) – D2/D3 receptorių agonistai, neturintys afiniteto D1 ir 5-HT receptoriams, nors ir jų vartojant haliucinacijų pasitaiko. Naujieji dopamino agonistai toleruojami geriau nei bromokriptinas [16].

Naujausias Lietuvoje registruotas dopamino agonistas – ropiniolis yra selektyvus dopamino D2/D3 receptoriams. Ropiniolis turi vidutinį afinitetą  $\alpha_2$  adrenoreceptoriams, bet labai mažą afinitetą  $\alpha_1$  ir adrenoreceptoriams.

### Dopamino agonistų skyrimo indikacijos

1. Monoterapija anksti (iki 65 gyvenimo metų) susirgus Parkinsono liga.
2. Kartu su levodopos preparatais, kai viena levodopa nepakankamai efektyvi.
3. Atsiradus motorinėms fliktuacijoms ir diskinezijoms, gydant levodopa.
4. Kai gydymas levodopa ir kitos grupės preparatu arba pirmos kartos dopamino agonistu nepakankamai efektyvus.
5. Gydymas *ex juvantibus*.

---

#### Adresas:

V. Valeikienė  
Eksperimentinės ir klinikinės medicinos instituto  
Gerontologijos ir reabilitacijos centras  
Kalvarijų g. 323, 08318 Vilnius  
Tel./faks. (8 5) 277 77 45; el. paštas: vainetav@ktl.mii.lt

Jis yra efektyvus ankstyvose ligos stadijose ir ligai pažengus. Gydėti ropinioliu rekomenduojama pradėti nuo mažų dozių, lėtai didinant iki terapinės dozės. Pradinė dozė – 0,75 mg per dieną – suvartojama per 3 kartus. Dozė didinama po 0,75 mg per parą kas 5–7 dienas. Titravimas turi būti individualus kiekvienam pacientui, vyresnio amžiaus pacientams dozė didinama lėčiau. Gydymasis efektas paprastai gaunamas vartojant 3–9 mg per parą, didžiausia paros dozė – 24 mg. Dažniausiai pasitaikantys ropiniolio šalutiniai reiškiniai yra mieguistumas ar net staigūs miego priepuoliai, haliucinacijos, ortostatinė hipotenzija. Neuropsichiatriniai šalutiniai reiškiniai kelia didesnę rūpestį ir dažniau pasitaiko, skiriant didesnes dopamino agonistų dozes Parkinsono ligai gydyti.

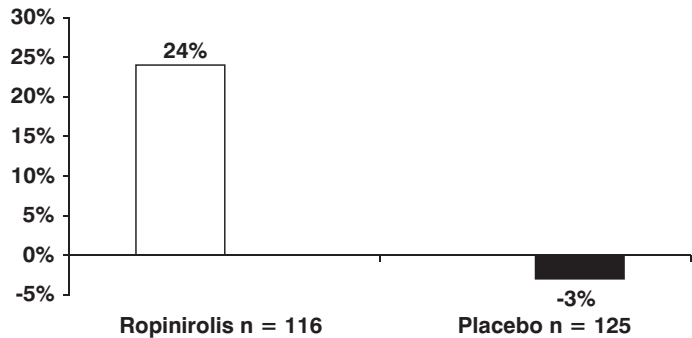
## ROPINIROLIO KLINIKINIŲ TYRIMŲ APŽVALGA

Ankstyvoje PL stadijoje skiriant ropiniolio, motorika pagerėja 43,4% pacientų, placebo grupėje – 21,0%. Placebo grupėje jau po 6 mėnesių 29% ligonių reikėjo levodopos, o ropiniolio grupėje – tik 11% [19]. Kitame tyrime, lyginant ropiniolį su placebo, taip pat nustatytas ženklus motorikos pagerėjimas pagal unifikuotą Parkinsono ligos vertinimo skalę UPLVS (1 pav.).

Ropiniolio saugumą ir efektyvumą palyginus su bromokriptinu, nustatyta, kad motorika labiau pagerėja gydant ropinioliu nei bromokriptinu. Kartu skiriant ir selegilino, nepastebėta didesnio skirtumo tarp minėtų vaistų. Dažniausias šalutinis reiškinys – pykinimas (80%). Selegilinas neturi poveikio ropiniolio gydymui ligonių motorikai, tačiau padidina bromokriptino efektą [13, 18].

Vertinant ligonių būklę pagal UPLVS, paskyrus levodopos ligai pažengus, motorika pagerėja 44% ligonių, o skiriant ropiniolio – 32%. Ligos pradžioje ropiniolis efektyvus taip pat, kaip ir levodopa [17].

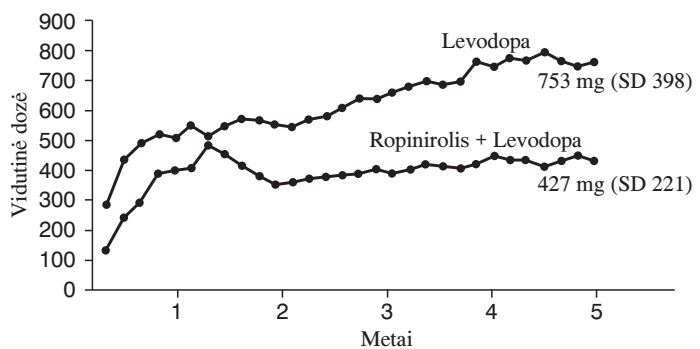
Nustatyta, kad anksti paskyrus ropiniolio, statistiškai patikimai sumažėja diskinezijų atsiradimo rizika, lyginant su levodopos preparatais. Sunkios diskinezijos ir motorinės fliktuacijos rečiau išsivysto netgi tuomet, kai ropiniolio vartojama ne vien monoterapijai, bet ir kartu su levodopa [20]. 5 metų trukmės klinikinis tyrimas buvo atliekamas, norint nustatyti diskinezijų išsivystymo riziką vartojant ropiniolio arba levodopos. 34% ligonių, vartojusių ropiniolį, per visą 5 metų laikotarpį nereikėjo papildomai skirti levodopos. Nustatyta, kad bendras pirminis sergamumas (*incidence*) diskinezijomis ropiniolio grupėje, įskaitant ir papildomai vartojusius levodopos, per 5 metus buvo 20%, o levodopos grupėje – 45%. Iki papildomo levodopos paskyrimo diskinezijų ropiniolio grupėje pasitaikė tik 5%.



1 pav. Ropiniolio ir placebo palyginamasis efektyvumas

Paskyrus ropiniolio sergantiems ankstyva Parkinsono ligos stadija, labai pagerėja bendros UPLVS motorikos balai. Negydant ligonių motorika blogėja (placebo grupė).

*Adler CH, et al. Neurology. 1997; 49: 393–9.*



2 pav. Levodopos dozės sumažėjimas papildomai paskyrus ropiniolio

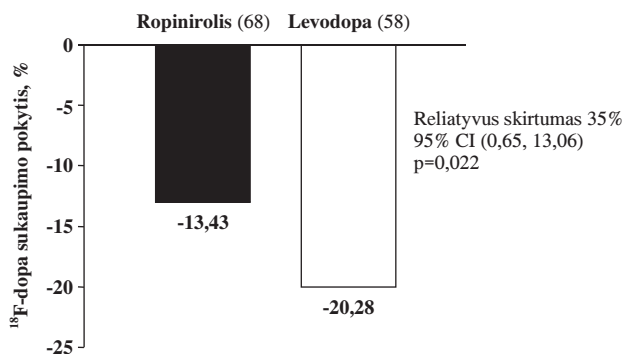
Papildomai paskyrus ropiniolio, maždaug trečdaliu pavyksta sumažinti levodopos dozę.

*GlaxoSmithKline informacija*

Pacientams, vartojantiems levodopos preparatų, paskyrus ropiniolio pavyksta maždaug trečdaliu sumažinti levodopos paros dozę ir taip nutolinti motorinių komplikacijų atsiradimą (2 pav.).

Šiame tyrime buvo įvertinta ir diskinezijų trukmė: kokią būdravimo dienos dalį patiriamos diskinezijos ir kokio laipsnio negalia jos sukelia bei kiek laiko trunka paciento „išsijungimo“ (*off*) periodai. Diskinezijų sukelta negalia buvo kur kas mažesnė vartojusiems ropiniolio nei levodopos (95% CI 1,52 6,02,  $p=0,002$ ). Sunkias diskinezijas patyrė 8% vartojusių ropiniolio monoterapijai ir kartu su levodopa. Vartojusių vien levodopos tokių diskinezijų nustatyta 23% pacientų. „Nusidėvėjimo“ (*wearing off*) fenomenas taip pat buvo dažnesnis levodopos grupėje. Ropiniolio grupėje „nusidėvėjimo“ fenomenas atsirado vidutiškai po 199 savaičių, levodopos grupėje – po 145 savaičių ir per 5 metus „nusidėvėjimo“ fenomeną patyrė atitinkamai 23% ir 34% tiriamųjų.

Nėra tiksliai žinoma, kodėl ankstyvoje ligos stadijoje paskyrus ropiniolio sumažėja diskinezijų atsiradimo rizika. Manoma, kad diskinezijų atsiradimą lemia didesnė levodopos dozė gydymo pradžioje, ligos sunkumas. Kai kurie gydytojai vengia skirti dopamino agonistų, kadangi mano, jog jie sukelia daugiau pašalinių reiškinių (pykini-



3 pav. PET tyrimo rezultatai

Po 2 metų  $^{18}\text{F}$ -dopos sukaupimas gydant ropinioliu sumažėja ne taip ženkliai, kaip gydant levodopa. Tai rodo lėtesnį Parkinsono ligos progresavimą.

*Ann Neurol 2003; 54: 93-101.*

mą, vėmimą, hipotenziją ir haliucinacijas), lyginant su levodopos preparatais. Ši patirtis atsirado gydant jau pažengusią Parkinsono ligą, kai pacientai būna vyresnio amžiaus ir dauguma jų vartoja dar ir kitus medikamentus. Ropiniolio dozė, kuri buvo skiriama atliekant šį 5 metų tyrimą (16,5±6,5 mg parai), buvo daug didesnė nei daugelio pacientų vartojama klinikinėje praktikoje. Net ir vartojant tokią dozę vaistas buvo gerai toleruojamas, o pašaliniai reiškiniai buvo panašūs, kaip ir vartojant kitų dopaminerginių vaistų. Tik daliai pacientų reikėjo kurį laiką vartoti domperidono, siekiant sumažinti pykimą.

Šis tyrimas įrodo, kad apie trečdalį sergančių Parkinsono liga bent 5 metus galima sėkmingai gydyti monoterapija ropinioliu. Levodopos preparatų galima papildomai skirti bet kada, kai tampa nebeįmanoma be jų tinkamai kontroliuoti Parkinsono ligos simptomų. Taip gydant sumažėja rizika atsirasti diskinezijoms.

Vienas iš paskutinių klinikinių tyrimų su ropinioliu įrodė, kad šis vaistas turi neuroprotekcinį poveikį. 2 metų tyrimas su pacientais, sergančiais ankstyva Parkinsono liga ir gydomais ropinioliu arba levodopa, parodė, jog dopaminerginiai neuronai lėčiau nyksta tiems, kurie buvo gydomi ropinioliu. Atlikus PET (pozitroninę emisinę tomografiją) nustatyta, kad per 2 metus žymėto radioizotopo  $^{19}\text{F}$ -dopa sukaupimas smegenų *putamen* srityje gydomiems levodopa sumažėjo 35% labiau nei gydomiems ropinioliu (3 pav.). Tai reiškia, kad gydant levodopa liga progresuoja kur kas greičiau nei gydant ropinioliu. Anksti paskirti dopamino agonistai nutolina motorinių komplikacijų atsiradimą [21].

Pastaruosiu metu vis dažniau svarstoma, kada pradėti gydyti levodopos preparatais. Retrospektyviai ištirta [22], kada Parkinsono liga sergantys pacientai pradėjo vartoti levodopos preparatų, būklę vertinant pagal UPLVS. Tyrimas parodė, kad pacientai, kurie, esant I-III PL stadijai pagal Hoehn ir Yahr, buvo gydyti vien dopamino agonistais ir vėliau pradėjo vartoti levodopos preparatų, patyrė mažiau diskinezijų ir motorinių fliktuacijų nei vartoję levodopos preparatų jau I-III ligos stadijoje. Autoriai nurodo,

kada „auksinis taškas“, kada pradėti skirti levodopos preparatų, turi būti ligos klinikinė stadija, o ne paciento amžius, kada susirgo Parkinsono liga.

Gauta:  
2004 01 23

Primta spaudai:  
2004 03 02

#### Literatūra

1. Baycülkem K, Akyol A, Bayülkem G, et al. Efficacy of Pergolide as an adjunct to L-dopa on Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 46.
2. Bennett JP, Pieray MF. Pramipexole – a new dopamine agonist for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1999; 163(1): 25–31.
3. Colzi A, Turner K, Lees AJ. Continuous subcutaneous waking day apomorphine in the long term treatment of levodopa induced interdose dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg* 1998; 64(5): 573–6.
4. Copildeo R. Implications of the 5-year CR FIRST trial. *Neurology* 1998; 50(Suppl 6): S15–7.
5. Dooley M, Markham A. Pramipexole. A review of its use in the management of early and advanced Parkinson's disease. *Drugs Aging* 1998; 12(6): 495–514.
6. Koller WC, Rueda MG. Mechanism of action of dopaminergic agents in Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 50(Suppl 6): S11–S14.
7. Lange KW. Clinical pharmacology of dopamine agonists in Parkinson's disease. *Drugs Aging* 1998; 13(5): 381–9.
8. Murata M. How to use dopamine agonists – specificity and interaction of dopamine agonists. *Mov Disord* 1998; 111.
9. Poewe W. Should treatment of Parkinson's disease be started with a dopamine agonist? *Neurol.* 1998; 51(2 Suppl 2): S21–4.
10. Hillerdol G, Lee J, Blomkvist A, Rask-Andersen A, et al. Pleural disease during treatment with bromocriptine in patients previously exposed to asbestos. *Eur Respir J* 1997; 10(12): 2711–5.
11. Bravi D, Lledo A, Rost N, et al. Pergolide monotherapy in early stage Parkinson's disease: a multicentre, international, double-blind randomised study. *Mov Disord* 1998; 124.
12. Hoerger TJ, Bala MW, Rowland C, Greer M, et al. Cost effectiveness of pramipexole in Parkinson's disease in the US. *Pharmacoeconomics* 1998; 14(5): 541–57.
13. Korczyn AD, Brooks DJ, Brunt ER, Poewe WH, Rascol O, Stocchi F. Ropinirole versus bromocriptine in the treatment of early Parkinson's disease: a 6-month interim report of a 3-years study. 053 Study Group. *Mov Disord* 1998; 13(1): 46–51.
14. Pinter MM, Pogarell O, Oertel WH. Efficacy, safety, and tolerance of the non-ergoline dopamine agonist pramipexole in the treatment of advanced Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled, randomised, multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66(4): 436–41.
15. Yamamoto M. Do dopamine agonists provide neuroprotection? *Neurology* 1998; 51(Suppl 2): S10–S12.
16. Rascol O. Dopamine agonists: what is the place of the newer compounds in the treatment of Parkinson's disease? *J Neural Transm* 1999; 55: 33–45.
17. Rascol O, Brooks DJ, Brunt ER, Korczyn AD, et al. Ropinirole in the treatment of early Parkinson's disease: a 6-month interim report of a 5-year levodopa-controlled study. 056 Study Group. *Mov Disord* 1998; 13(1): 39–45.

18. Korczyn AD, Brunt ER, Larsen JP, Nagy Z, et al. A 3-year randomized trial of ropinirole and bromocriptine in early Parkinson's disease. The 053 Study Group. *Neurology* 1999; 53(2): 364–70.
19. Broods DJ, Abbott RJ, Lees AJ, Martignoni E, Philcox DV, et al. A. Placebo controlled evaluation of ropinirole, a novel D2 agonist, as sole dopaminergic therapy in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1998; 21(2): 101–7.
20. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *NEJM* 2000; 20(342): 1484–91.
21. Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: the REAL- PET study. *Ann Neurol* 2003; 54(1): 93–101.
22. Schwarts B, et al. Clinical criteria in the treatment of the Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 2002; 9(Suppl. 2): 122.

**V. Valeikiene**

#### **CLINICAL EXPERIENCE IN MANAGING PARKINSON'S DISEASE WITH ROPINIROLE**

##### **Summary**

Several groups of medicines are used for treatment of Parkinson's disease. Considering the diagnostics and treatment algorithm and the patient's age at the onset, for the initial treatment dopamine agonists or amantadine are recommended, with levodopa and other groups of preparations following in the later phases of the disease. The paper offers a review of the treatment with dopamine agonists, which by their efficiency at the onset of the disease come up with levodopa and are efficient in monotherapy even from 2 to 6 years from the onset.

**Keywords:** Parkinson's disease, treatment, dopamine agonists, ropinirole