

## **Pramipeksolio ir levodopos naudojimas pradinei Parkinsono ligos monoterapijai: randomizuotos kontroliuojamos studijos apžvalga**

---

**Santrauka.** *Darbo tikslas:* palyginti pradinę ankstyvos Parkinsono ligos monoterapiją pramipeksoliu su monoterapija levodopos preparatais, vėliau pridendant levodopą, ir įvertinti jų poveikį dopaminerginių motorinių komplikacijų išsivystymui, pašalinius reiškinius, funkcinę išėitį bei gyvenimo kokybę.

*Darbo objektas ir metodika:* tai multicentrinis, dvigubai aklas, randomizuotas, kontroliuojamas paralelinių grupių tyrimas, kuriame dalyvavo 22 akademiniai judėjimo sutrikimų centrai JAV ir Kanadoje. Įtrauktas 301 pacientas, sergantis ankstyva Parkinsono liga, kuriam dėl progresuojančios invalidizacijos buvo reikalingas gydymas dopaminerginiais preparatais. Pacientai buvo įtraukiami nuo 1996 m. spalio iki 1997 m. rugpjūčio, o buvo stebimi – iki 2001 m. rugpjūčio. Tiriamieji randomizuotai suskirstyti į grupes ir gavo 0,5 mg pramipeksolio 3 kartus per dieną su levodopos placebo (n=151) arba 100/25 mg levodopos / karbidopos 3 kartus per dieną su pramipeksolio placebo (n=150). Dozė buvo titruojama per pirmąsias 10 savaičių. Tyrėjams buvo leista papildyti gydymą levodopos ar kitais antiparkinsoniniais medikamentais, gydant išliekančius ar sunkėjančius simptomus. Buvo vertinami šie rodikliai: laikas iki pirmų dopaminerginių motorinių komplikacijų išsivystymo: nusidėvėjimo fenomeno, diskinezijų, motorinių fliuktuacijų, sustingimo; funkcinė būklė pagal unifikuotą Parkinsono ligos vertinimo skalę; gyvenimo kokybė; pašaliniai reiškiniai.

*Rezultatai:* pradinė monoterapija pramipeksoliu žymiai sumažino diskinezijų ir nusidėvėjimo fenomeno išsivystymo riziką. Funkcinę būklę efektyviau pagerino levodopa nei pramipeksolis. Mieguistumas ir edema buvo dažnesni pramipeksolio grupėje. Gyvenimo kokybės pokytis abiejose grupėse nesiskyrė.

*Išvados:* pradinė monoterapija pramipeksoliu mažina diskinezijų ir nusidėvėjimo fenomeno išsivystymo riziką. Pradinė monoterapija levodopa rečiau sukelia mieguistumą, pa-brinkimus, sustingimo epizodus ir sąlygoja geresnę simptomų kontrolę. Gyvenimo kokybė panaši vartojant abu šiuos preparatus monoterapijai. Levodopa ir pramipeksolis gali būti skiriami pradinei Parkinsono ligos dopaminerginei monoterapijai, tačiau jų efektyvumas ir pašaliniai reiškiniai skiriasi.

**Raktažodžiai:** pramipeksolis, levodopa, monoterapija, Parkinsono liga.

Neurologijos seminarai 2005; 9(26): 282–285

---

### **ĮVADAS**

1996 m. Parkinsono ligos tyrimų grupė konstatavo, kad geriausias būdas pradėti dopaminerginį ankstyvos Parkinsono ligos gydymą lieka neaiškus, ir paskatino multicentrinį, dvigubai aklą, randomizuotą klinikinį tyrimą, kurio tikslas buvo palyginti pradinę ankstyvos Parkinsono ligos monoterapiją neergotiniu dopamino agonistu pramipeksoliu su pradine monoterapija levodopos preparatu. Tyrime dalyvavo

22 akademiniai klinikiniai judėjimo sutrikimų centrai JAV ir Kanadoje. Pranešimas apie šio tyrimo pirmųjų dvejų metų rezultatus buvo išspausdintas 2000 m.: buvo pastebėta, kad pradinė monoterapija pramipeksoliu labai sumažino diskinezijų ir nusidėvėjimo fenomeno išsivystymo riziką, lyginant su levodopa (28% vs 51%). Vis dėlto pradinis gydymas levodopa sąlygojo ankstyvą ir pastovų žymesnį funkcinės būklės pagerėjimą bei efektyvesnę simptomų kontrolę pagal unifikuotą Parkinsono ligos vertinimo skalę, lyginant su pramipeksoliu (9,2 balo vs 4,5 balo per 23,5 mėnesius). Tyrimas buvo pratęstas iki 4 metų, vertinant motorinių komplikacijų dažnį, funkcinę būklę pagal unifikuotą Parkinsono

*Apžvalgą parengė R. Kaladytė-Lokominienė (VU MF Neurologijos ir neurochirurgijos klinikos Neurologijos centras)*

ligos vertinimo skalę; gyvenimo kokybę, pašalinius reiškinius. Abiejų grupių pacientams buvo atliekamas SPECT tyrimas ir tiriamas dopamino transporterio – dopaminerginių neuronų galūnėlių žymens – tankis *striatum* srityje, vertinant radioaktyviu jodu žymėto 2 –karboksietoksi – 3 –(4-jodofenil) tropano ( –CIT) pasisavinimą. Nustatyta, kad pramipeksolio grupėje –CIT pasisavinimas *striatum* sumažėjo 40% per 22 mėn. (P=.004), per 34 mėn. (P=.009), 46 mėn. (P=.01), lyginant su levodopos grupės rezultatais. Taigi pramipeksolio grupėje dopamino transporterio tankio mažėjimas sulėtėjo, lyginant su levodopos grupe. Šiame straipsnyje pateikti visi ketverių metų klinikinio stebėjimo ir neurovizualinių tyrimų rezultatai.

## METODIKA

**Studijos organizavimas.** Tai multicentrinis, dvigubai aklas, randomizuotas, kontroliuojamas paralelinių grupių tyrimas, kuriame dalyvavo 22 akademiniai judėjimo sutrikimų centrai JAV (17) ir Kanadoje (5). Tyrimą organizavo Parkinsono ligos tyrimų grupė kartu su rėmėjais *Pharmacia Corporation, Peapack, NJ*. Pacientai buvo įtraukiami nuo 1996 m. spalio iki 1997 m. rugpjūčio, o buvo stebimi iki 2001 m. rugpjūčio. Tiriamieji pateikė raštu patvirtintą sutikimą dalyvauti tyrime pirmuosius dvejus metus, o vėliau – atskirą sutikimą tęsti stebėjimą dar dvejus metus.

**Pacientų įtraukimas.** Įtrauktas 301 pacientas, sergantis Parkinsono liga ne ilgiau kaip 7 metus, kuriam dėl progresuojančios invalidizacijos buvo reikalingas gydymas dopaminerginiais preparatais. Atrinkti ligoniniai, kurių Parkinsono liga buvo I-III stadijos pagal Hoehn ir Yahr skalę. Ekskliuduoti pacientai, kurie pastaruosius du mėnesius vartojo levodopą ar dopamino agonistus. Pacientai buvo vertinami įtraukimo metu, po 4 savaitių, po 10 savaitių ir vėliau kas 3 mėn.; stebėjimo trukmė – 48 mėn.

**Intervencijos pobūdis.** Tiriamieji randomizuotai suskirstyti į grupes ir gavo 0,5 mg pramipeksolio 3 kartus per dieną su levodopos placebo (n=151) arba 100/25 mg levodopos / karbidopos 3 kartus per dieną su pramipeksolio placebo (n=150) (1 lygis). Dozė buvo titruojama per pirmąsias 10 savaitių iki 3 mg/p pramipeksolio ar 450/112.5 levodopos / karbidopos (2 lygis) arba 4,5 mg/p pramipeksolio ar 600/150 levodopos / karbidopos (3 lygis). Nuo 11-os savaitės prasidėjo stebėjimo periodas. Iki 2000 m. vasario pacientams buvo skiriami tik studijos vaistai, išlaikant nutitruotą dozę. Nuo 2000 m. vasario iki 2001 m. rugpjūčio tyrėjams buvo leista papildyti gydymą levodopos ar kitais antiparkinsoniniais medikamentais, gydant išliekančius ar sunkėjančius simptomus, nusidėvėjimo fenomeną, diskinezijas, motorines fliktuacijas. Tyrėjai galėjo (1) pervesti pacientą į kitą dozavimo lygį, (2) pridėti prailgintą levodopos / karbidopos preparatą, (3) pakeisti ar pridėti amantadiną, anticholinerginius preparatus, selegiliną, ar (4) pridėti KOMT inhibitorių, jei visos gydymo alternatyvos jau išnaudotos.

**Išiečių rodikliai.** Pirminis išiečių rodiklis buvo laikas iki pirmų dopaminerginių motorinių komplikacijų išsivystymo: nusidėvėjimo fenomeno, diskinezijų, motorinių

fliktuacijų. Kiekvieno vizito metu tyrėjas sprendė, ar pacientas patiria šiuos reiškinius. Antriniais išiečių rodikliai – tai funkcinės būklės pasikeitimas, vertinant pagal unifikuotą Parkinsono ligos vertinimo skalę (UPDRS), gyvenimo kokybės pasikeitimas pagal Parkinsono ligos gyvenimo kokybės skalę bei EuroQol vizualinę analoginę skalę, pridėtinės terapijos levodopa poreikis. Saugumo sumetimais registruotas pašalinių reiškinių dažnis. *Post hoc* analizės metu patikslintas mieguistumo ar edemų kaip pašalinių reiškinių išsivystymo ir išnykimo laikas.

**Statistinė analizė.** Pirminė statistinė analizė atlikta pagal gydymo grupių (*intention-to-treat*) principą. Visi statistiniai testai buvo dviejų krypčių ir atlikti naudojant 5% patikimumą. Pirminių išiečių analizė atlikta naudojant Cox proporcingų rizikų regresijos modelį, iš kurio apskaičiuotas rizikos santykis su pasikliautiniu 95% intervalu. Kumuliacinė pirminių ir kitų išiečių galimybė buvo įvertinta, naudojant Kaplan-Meier metodiką. Palyginamoji abiejų gydymo grupių patirtų pašalinių reiškinių analizė atlikta naudojant dviejų krypčių Fisher testus. Kiekvienam duomenų rinkiniui atlikta kovariacinė analizė, kurios rezultatai apibendrinti pagal Little ir Yau metodiką.

## REZULTATAI

**Pacientų judėjimas.** Iš 376 pacientų, kurie identifikuoti kaip potencialūs tyrimo dalyviai, 52 neatitiko studijos kriterijų, o 23 atsisakė dalyvauti be specifinių priežasčių. Randomizuotas 301 pacientas. 64 pacientai (45%) pramipeksolio grupėje (N 151) ir 50 pacientų (33%) levodopos grupėje (N 150) nutraukė dalyvavimą anksčiau nei planuota. Pramipeksolio grupėje 11 pacientų nutraukė tyrimą dėl mieguistumo (levodopos grupėje – 1), 5 dėl edemos (levodopos grupėje – 0), 1 dėl šių abiejų priežasčių. Kitos priežastys panašios abiejose grupėse: Parkinsono ligos simptomų pasunkėjimas (pramipeksolis vs levodopa, 8:8), pykinimas / vėmimas (4:6), haliucinozė / sumišimas (4:4), diskinezijos (0:3), lydinčios ligos (16:12), intereso praradimas (10:8). Užregistruotos 5 mirtys (levodopos grupėje – 3, pramipeksolio – 2), kurios įvertintos kaip nesusijusios su studijos vaisto vartojimu.

**Pacientų charakteristika.** Abi tyrimo grupės buvo panašios demografiniu ir klinikinio požiūriu, tačiau gyvenimo kokybės rodikliai tyrimo pradžioje buvo kiek žemesni pramipeksolio grupėje. Vidutinis studiją baigusiu dalyvių amžius tyrimo pradžioje pramipeksolio grupėje – 61,1 m. (SD 9,6), levodopos grupėje – 60,8 m. (SD 9,8); vyrų skaičius – 50 (60,2%) ir 68 (68,0%), baltosios rasės atstovų skaičius – 79 (95,2%) ir 96 (96,9), laikas nuo Parkinsono ligos diagnozės nustatymo iki tyrimo pradžios – 1,4 m. (SD 1,3) ir 1,8 (SD 1,7), anksčiau levodopą vartojusių pacientų skaičius – 20 (24,1%) ir 15 (15,0%), funkcinė būklė pagal UPDRS – 31,6 (SD 12,4) ir 29,3 (SD 12,2) atitinkamai pramipeksolio ir levodopos grupėse.

**Vaistų vartojimas studijos metu.** 109 (72%) pacientams pramipeksolio grupėje ir 89 (59%) levodopos grupėje reikėjo papildomai pridėti levodopos preparato atviru bū-

du (1,64; 95% CI; 1,22–2,21; P= .001). Vidutinė bendra levodopos dozė pramipeksolio grupėje buvo 434±498 mg/p (pridėtinė terapija), o levodopos grupėje – 702±461 mg/p (eksperimentinė ir pridėtinė terapija). Pramipeksolio grupėje pramipeksolio vidutinė dozė tyrimo pabaigoje buvo 2,78±1,1 mg/p. Prireikus buvo koreguojamos studijos preparatų dozės, pridedami antiparkinsoniniai ir kiti medikamentai. 1-oje lentelėje pateikti duomenys apie visus studijos metu pacientų vartotus vaistus.

#### Dopaminerginių motorinių komplikacijų dažnis.

Duomenys apie dopaminergines motorines komplikacijas pateikti 2-oje lentelėje. 52% asmenų pramipeksolio grupėje I stebėjimo periodo pabaigoje patyrė diskinezijas, „nusidėvėjimo“ fenomeną, motorines fliktuacijas (rizikos santykis 0,48, CI 95%, 0,35–0,66; P<.001). Pramipeksolio grupėje stebėta mažesnė „nusidėvėjimo“ fenomeno ir motorinių fliktuacijų, bet didesnė „sustingimo“ epizodų rizika nei levodopos grupėje. Pramipeksolio grupėje dauguma dopaminerginių komplikacijų išsivystė pradėjus skirti papildomą gydymą levodopa. Iš 10 pramipeksolio grupės pacientų, kuriems atsirado diskinezijos nevarojant levodopos, 7 nebuvo vartoję levodopos preparatų anamnezėje. Dopaminerginių komplikacijų išsivystymas kiekvienoje gydymo grupėje nepriklausė nuo amžiaus, lyties, ligos trukmės, dozavimo lygio, funkcinės būklės tyrimo pradžioje. Pramipeksolis efektyviau sumažino diskinezijų riziką pacientams, sergantiems <2.0 stadijos (pagal Hoehn ir Yahr) Parkinsono liga, negu tiems, kurių liga buvo 2.0 stadijos (pagal Hoehn ir Yahr).

**Diskinezijų sunkumas.** Paskutinio vizito metu 12 (13%) pacientų iš 91 pramipeksolio grupėje nurodė diskinezijų buvimą ir 4 iš 12 diskinezijos sukėlė nedidelę invalidizaciją. Levodopos grupėje 32 (32%) pacientai iš 101 nurodė diskinezijų buvimą; 6 asmenims diskinezijos sukėlė nedidelę invalidizaciją, o 1 –vidutinę. Kiti pacientai nurodė, kad diskinezijos jiems invalidizacijos nesukėlė.

1 lentelė. Studijos metu pacientų vartoti vaistai

Vaistai	Pramipeksolis (n=151)	Levodopa (n=150)
Studijos preparatų dozavimo pakeitimai:		
- padidinta 1 lygiu	14	14
- padidinta 2 lygiais	2	5
- sumažinta 1 lygiu	6	2
- sumažinta 2 lygiais	2	0
Pridėtinė terapija levodopa:		
- tyrimo pradžioje	0	0
- vėlesniame etape	109	89
Selegilinas:		
- tyrimo pradžioje	30	34
- vėlesniame etape	21	22
Amantadinas		
- tyrimo pradžioje	21	23
- vėlesniame etape	11	21
Anticholinerginiai preparatai		
- tyrimo pradžioje	8	7
- vėlesniame etape	4	7
KOMT inhibitoriai		
- tyrimo pradžioje	0	0
- vėlesniame etape	3	4
Antidepresantai		
- tyrimo pradžioje	6	6
- vėlesniame etape	46	45
Anksiolitikai		
- tyrimo pradžioje	2	3
- vėlesniame etape	18	22
Antipsichotikai		
- tyrimo pradžioje	0	0
- vėlesniame etape	7	2

2 lentelė. Motorinės komplikacijos gydymo metu

Motorinės komplikacijos	Pramipeksolis, N. (%) (n=151)	Levodopa, N. (%) (n=150)	Rizikos santykis (95% CI)	P
Pirma dopaminerginė komplikacija	78 (51,7)	111 (74,0)	0,48 (0,35–0,66)	<.001
„Nusidėvėjimo“ fenomenas	71 (47,0)	94 (62,7)	0,68 (0,49–0,93)	.02
Diskinezijos	37 (24,5)	81 (54,0)	0,37 (0,25–0,56)	<.001
Motorinės fliktuacijos	10 (6,6)	12 (8,0)	0,64 (0,26–1,59)	.34
Sustingimai	56 (37,1)	38 (25,3)	1,70 (1,11–2,59)	.01
„Išsijungimo“ distonija	53 (35,1)	69 (46,0)	0,73 (0,51–1,06)	.10

3 lentelė. Pašaliniai vaistų reiškiniai

	Pramipeksolis N. (%) (n=151)	Levodopa, N. (%) (n=150)	P
Edema	64 (42,4)	22 (14,7)	<.001
Periferinė edema	34 (22,5)	9 (6,0)	<.001
Mieguistumas	56 (36,4)	32 (21,3)	.005
Haliucinacijos	22 (14,6)	12 (8,0)	.10
Celiulitas	7 (4,6)	0 (0,0)	.01
Padažnėjęs šlapinimasis	5 (3,3)	16 (10,7)	.01
Išvarža	1 (0,7)	12 (8,0)	.002

4 lentelė. Funkcinės būklės pakitimas po 48 mėn. pagal unifikotą Parkinsono ligos vertinimo skalę (UPDRS)

Skalė	Pramipeksolis (n=151)	Levodopa (n=150)	Gydymo poveikis (95% CI)	P
Bendra UPDRS	-3,2 (17,3)	2,0 (15,4)	-5,9 (-9,6,-2,1)	.003
Motorinė UPDRS subskalė	-1,3 (13,3)	3,4 (12,3)	-4,9 (-7,8,-1,9)	.001
Kasdieninės veiklos subskalė	-1,7 (5,4)	-0,5 (4,7)	-1,4 (-2,5,-0,2)	.02
Kognityvinė UPDRS subskalė	-0,3 (1,6)	-0,8 (1,6)	0,3 (-0,1, 0,7)	.10

**Kiti pašaliniai reiškiniai.** 3-ioje lentelėje pateikti duomenys apie pašalinius studijos vaistų reiškinis. Miegoistumas, edemos ir celiulitas buvo dažnesni pramipeksolio grupėje. Padažnėjęs šlapinimasis ir išvarža dažniau pasitaikė levodopos grupėje. Miegoistumas dažniausiai išsivystė dozės titravimo metu, o edemos ir celiulitas dažniau atsirado vėlesniu periodu. Pramipeksolio grupėje mieguistumą nurodę asmenys jį patyrė 46,4% ± 36,2% visų dienų, o levodopos grupėje 17,5% ± 32,9% visų dienų. Pramipeksolio grupėje užregistruoti 103 mieguistumo epizodai, iš kurių 39 (38%) tyrėjai įvertino kaip vidutinius ar sunkius. Analogiško sunkumo mieguistumo epizodų levodopos grupėje buvo 12 (22%) iš 48. 12 pacientų pramipeksolio grupėje nutraukė dalyvavimą tyrime dėl mieguistumo; 8 jų apibūdino mieguistumą kaip staigų ir netikėtą, 5 pacientams šie epizodai pasitaikė vairavimo metu. Iš 125 edemos atvejų pramipeksolio grupėje 49 (35%) įvertinti kaip vidutinio-sunkaus intensyvumo.

**Funkcinės būklės kitimas pagal UPDRS.** Bendrą funkcinę būklę, motoriką ir kasdieninę veiklą efektyviau pagerino levodopa nei pramipeksolis. Kognityvinė būklė kiekvieno vizito metu labiau gerėjo pramipeksolio grupėje, bet šie duomenys nepasiekė statistinio reikšmingumo. Būklė pagal UPDRS kiekvienoje gydymo grupėje tyrimo pradžioje gerėjo, tačiau vėliau ėmė laipsniškai blogėti vidutiniškai po 3,0 UPDRS vienetų per metus. Funkcinės būklės pokyčiai pateikti 4-oje lentelėje.

**Gyvenimo kokybės rodikliai.** Gyvenimo kokybės pokytis pagal Parkinsono ligos gyvenimo kokybės skalę (PDQUALIF) ir Europos gyvenimo kokybės skalę abiejose grupėse nesiskyrė: pagerėjo vidutiniškai 2,0 vienetais per pirmuosius 6 mėnesius, o vėliau blogėjo maždaug 1,0 vienetu per metus. Tyrimo pabaigoje, analizuojant visas 7 PDQUALIF subskales, nestebėta skirtumo tarp abiejų grupių.

## REZULTATŲ APTARIMAS

Tyrimo duomenimis, po 4 gydymo metų 74% pacientų, nuo pradžių vartojusių levodopą, išsivystė dopaminerginės motorinės komplikacijos, o pramipeksolio grupėje – tik 52%. Pradinės monoterapijos skirtumas turėjo didžiausią įtaką diskinezijų (54% levodopos grupėje ir 25% pramipeksolio grupėje) bei „nusidėvėjimo“ fenomeno išsivystymui (levodopa vs pramipeksolis – 63% vs 47%). Šios studijos rezultatai palyginti su 5 m. gydymo ropinioliu studija, kur 7,8% pacientų ropiniolio grupėje ir 22,4% levodopos grupėje patyrė invalidizaciją sukeliančias diskinezijas. Pramipeksolio

grupėje per 48 mėnesius invalidizuojančios diskinezijos išsivystė 4,4%, o levodopos grupėje – 6,9% pacientų. Levodopos dozė abiejose studijose iš esmės nesiskyrė. Mažesnę invalidizaciją sukeliančių diskinezijų dažnį pramipeksolio studijoje galima paaiškinti tuo, kad ankstyvos pradžios diskinezijos buvo tranzitorinės ir sėkmingai kupiūruotos, koreguojant gydymą. Apie dažnesnį sustingimo fenomeną, vartojant dopamino agonistus, buvo pranešta anksčiau. Ropiniolio studijoje 32% pacientų ropiniolio grupėje ir 25% levodopos grupėje atsirado sustingimo reiškiniai einant.

Miegoistumas ir edema buvo dažnesni ir anksčiau pasireiškė pramipeksolio grupėje. Tiksli mieguistumo ir jo prieuolių patogenezė kol kas nėra visiškai aiški. Šios studijos duomenys šiek tiek prieštarauja Little ir Yau 1996 m. aprašytos prospektyvinės studijos duomenims, kur nenustatyta ryšio tarp vartojamų antiparkinsoninių vaistų ar jų klasės ir mieguistumo ar staigaus užmigimo vairuojant.

Pramipeksolio vartojimo sąlygotos edemos mechanizmas taip pat nėra visiškai aiškus, tačiau pastebėta, kad ji išnyksta sumažinus dozę arba nutraukus vaistą.

Bendras gyvenimo kokybės pokytis abiejose grupėse nesiskyrė nei pramipeksolio, nei ropiniolio studijoje.

Atliekant dalies pramipeksolio kohortos SPECT analizę, nustatyta, kad šioje grupėje dopamino transporterio receptorių žymens b-CIT pasisavinimo sumažėjimas *striatum* sumažėjo 40% per 22 mėn. (P=.004), per 34 mėn. (P=.009) ir 46 mėn. (P=.01), lyginant su levodopos grupės rezultatais. Kol kas nėra visiškai aišku, ar mažesnė dopamino transporterio receptorių degeneracija atspindi geresnį neuronų išgyvenamumą ar geresnę dopamino receptorių reguliaciją.

## IŠVADOS

Pradinė monoterapija pramipeksoliu sumažina diskinezijų ir „nusidėvėjimo“ fenomeno išsivystymo riziką. Pradinė monoterapija levodopa rečiau sukelia mieguistumą, pabrinkimus, sustingimo epizodus ir sąlygoja geresnę simptomų kontrolę. Gyvenimo kokybė panaši vartojant abu šiuos preparatus monoterapijai. Levodopa ir pramipeksolis gali būti skiriami pradinėi Parkinsono ligos dopaminerginei monoterapijai, tačiau jų efektyvumas ir pašaliniai reiškiniai skirtingi.

## Literatūra

1. Parkinson study group. Pramipexole vs Levodopa as initial treatment for Parkinson disease. A 4-year randomized controlled trial. Arch Neurol 2004; 61: 1044–53.