

Nauji pramipeksolio veiksmingumo įrodymai gydant neramių kojų sindromą

**Pranešimas apie duomenis, paskelbtus 9-ajame EFNS kongrese
2005 m. rugsėjo 17–20 d., Atėnai, Graikija**

Neramių kojų sindromas (NKS) – tai neurologinis sensomotorinis susirgimas, kuriam būdingas nekontroliuojamas poreikis judinti kojas bei nemalonūs, kartais skausmingi pojūčiai kojose. Motorinis nerimas paprastai atsiranda ramybėje ir dažnai labiausiai pasireiškia naktį, todėl būna sunku užmigti ir miegoti. Judesys trumpam palengvina simptomus, tačiau sutrikdo miegą, dėl to ilgai dienai ima varginti mieguistumas bei mažėja darbingumas. Susirgimas labai sutrikdo ir socialinę veiklą, kai reikia ilgai sėdėti. Nors NKS yra dažnas susirgimas ir gali būti nustatomas iki 10% suaugusiųjų populiacijos, jo dažnai neatpažįsta pacientai ir nediagnozuoja gydytojai. Pranešėjai „susitikimo su ekspertais“ („meet-the-experts“) posėdyje metė iššūkį kai kurioms neteisingsoms NKS sampratomis. Jie apžvelgė mokslines šio susirgimo prielaidas ir pateikė naujų dopamino agonisto pramipeksolio naudos įrodymų gydant vidutinio sunkumo bei sunkų NKS.

Neurologijos seminarai 2006; 10(28): 122–125

LIGOS SVARBA

Sąvoką „neramios kojos“ 1945 m. pasiūlė švedų neurologas Karl-Axel Ekbohm, kuris pirmasis detaliai aprašė daugelį pacientų, kurie skundėsi keistomis kankinančiomis parestezijomis giliai kojose. Kankinantys šliaužiojantys pojūčiai atsirasdavo ramybėje, ypač vakare ir naktį, juos ryškiai sumažindavo judesys. Parestezijos dažnai tęsdavosi valandas ir priversdavo pacientus keltis ir vaikščioti. Daugelis pacientų kentė nuo sunkios nemigos. Objektivių požymių nebūdavo nustatoma. Šis lengvai atpažįstamas simptomų derinys iki šiol išlieka NKS diagnozavimo pagrindu. Vis dėlto klinikinėje praktikoje NKS sergantys pacientai gali turėti įvairiausių skundų, – perspėjo Luigi Ferini-Strambi (Miego sutrikimų centras, Vita-Salute San Raffaele universitetas, Milanas, Italija). Nenormalius sensorinius simptomus akivaizdžiai sunku apibūdinti. „Pacientai apibūdina taip: „ropojantys šiurpulį keliantys jutimai kojose“, „skruzdėlės po oda“, „niežintys kaulai“ arba „elektra, tekanti per kojas“. Kadangi NKS vis dar yra nežinomas susirgimas, pacientai gali nesugebėti įvardyti savo ligos, o gydytojai – jos atpažinti. Net jeigu jie ir žino, kad tokia liga egzistuoja, jie gali apie ją nepagalvoti.“

Spausdinama gavus Medunet Europe licenciją.

Viena svarbi priežastis, dėl kurios NKS sergantieji kreipiasi į gydytojus, yra sunkumas užmigti ar netrikdomai miegoti. NKS yra viena iš dažniausių miego sutrikimų priežasčių [1]. Norint užmigti reikia ramybės, tačiau kaip tik tada ryškiausiai pasireiškia NKS simptomai. Be to, pastebėta, kad NKS dažnai yra susijęs su naktinėmis galūnių mioklonijomis – nevalingais raumenų trūkčiojimais, vadinamais periodiniais galūnių judesiais (PGJ).

Polisomnografiniai tyrimai parodė, kad NKS gali labai sutrikdyti miegą, sąlygoti daugybę nubudimų ir labai sutrumpinti miego trukmę. NKS taip pat gali sutrikdyti ir sergančiojo lovos partnerio miegą. 85% pacientų, sergančių kliniškai reikšmingu NKS, skundžiasi, kad sunku užmigti, panašiam kiekiui sergančiųjų nepavyksta miegoti ištisai (nenubundant). Pusė pacientų tomis naktimis, kai patiria NKS simptomų, miega mažiau nei 5 valandas. Miego kokybė taip pat pablogėja [2, 3]. Dėl nuolatinės miego deprivacijos sergantieji NKS dažnai skundžiasi dideliu nuovargiu bei kognityviniais sunkumais dieną, susirgimas gali ryškiai sutrikdyti kasdienį funkcionavimą bei darbingumą [2, 4].

Iš anglų kalbos vertė gydytoja rezidentė Dalia Matačiūnienė (VUMF Neurologijos ir neurochirurgijos klinikos Neurologijos centras)

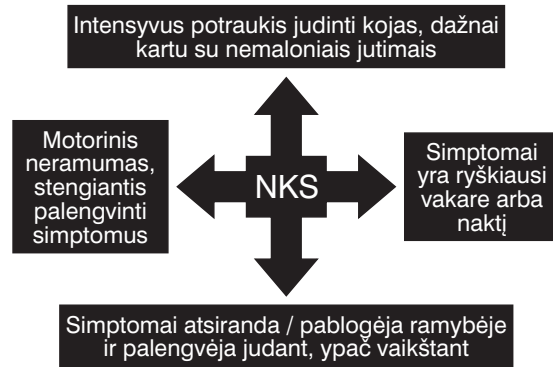
NKS paveikia ir socialinę veiklą. „Sergantiesiems NKS ramiai sėdėti yra baisi kančia“, – aiškino gydytojas Ferini-Strambi. – Žmonės, kurie serga vidutinio sunkumo ar sunkiu NKS, vengia eiti į kiną ar pietauti mieste. Simptomai paprastai paaštrėja keliaujant mašina ar lėktuvu, todėl keliauti tampa neįmanoma. Tai veda į socialinę izoliaciją.“ NKS pacientai turi didesnę riziką susirgti nerimo ir depresijos sutrikimais [5]. Neseniai JAV atliktas tyrimas parodė, kad NKS sergančių pacientų gyvenimo kokybės skaitinės vertės buvo panašios į sergančiųjų tokiomis sunkiomis lėtinėmis ligomis kaip depresija, diabetu ar LOPL [6].

NKS YRA DAŽNAS SUSIRGIMAS

Daugelio įvairių šalių epidemiologinių tyrimų duomenimis, NKS paplitimas bendroje suaugusiųjų populiacijoje svyruoja nuo 6% iki 12% ir nusistovi maždaug ties 10% [7, 8]. Todėl NKS yra vienas iš dažniausių neurologinių susirgimų, – pažymėjo Jacques Montplaisir (Miego sutrikimų centras, Monrealio Šv. Širdies ligoninė, Monrealio universitetas, QC, Kanada). Tarp pacientų, besikreipiančių į pirminės grandies gydytoją, nustatytas NKS simptomų paplitimas buvo daug mažesnis. Tai pagal tyrimo autorius rodo, kad pirminės priežiūros gydytojai turėtų gauti daugiau žinių apie šį susirgimą [2]. NKS moterys serga dažniau nei vyrai, dažnių santykis yra apie 2:1. Paplitimas auga su amžiumi, nors liga gali prasidėti anksti: 38% pacientų, sergančių kliniškai svarbiu NKS, pirmuosius simptomus pajuto prieš 20-uosius savo amžiaus metus, o 13,5% – prieš 10-uosius. Vis dėlto dauguma pacientų nesikreipia į gydytojus iki sulaukia 40 metų; vidutinis kreipimosi amžius yra 51 metai [1, 3]. NKS pradžia gali būti nepastebima, su remisijos periodais, trunkančiais savaites ar mėnesius, tačiau pacientų, kuriems simptomai galiausiai visiškai išnyktų, yra nedaug. Jei liga prasideda po 50-ies metų amžiaus, simptomai paprastai yra staigesni ir sunkesni. Jei simptomai tampa pastebimi beveik kiekvieną dieną, negydant jie retai palengvėja.

SUNKU APIBŪDINTI, LENGVA DIAGNOZUOTI

Dr. Ferini-Strambi dar kartą pabrėžė, kad NKS yra atpažįstamas per retai. „NKS fondas JAV aprašė NKS kaip „dažniausią ligą iš tų, apie kurias niekada nesate girdėję“. Kadangi NKS dažniausiai pasireiškia kaip miego problema, jis gali būti neatpažintas kaip neurologinis susirgimas. Iki šiol medikai nedaug skiria dėmesio ir supranta apie NKS, o egzistuojantys diagnostiniai kriterijai paprastai yra nežinomi“, – sakė jis. Cituotame pirminės grandies tyrime tik 5,6% pacientų, kurie kreipėsi į gydytoją dėl NKS simptomų, buvo nustatyta teisinga diagnozė ir skirtas gydymas. Dažniausios neteisingos diagnozės yra varikozinės venos, nugaros ar stuburo ligos, depresija, mialgija ir (diabetinė) neuropatija [2].



1 pav. Esminiai klinikinės diagnozės kriterijai

Šaltinis: Ferini-Strambi L. Duomenys, paskelbti 9-ajame EFNS kongrese. Atėnai, Graikija, 2005.

Nėra jokio neurologinio tyrimo NKS diagnozuoti, diagnozė remiasi subjektyviais simptomais, kruopščiai klausinėjant pacientą apie tai, ką jis jaučia. 1995 m. Tarp-tautinė neramių kojų sindromo tyrimų grupė (International Restless Legs Syndrome Study Group – IRLSSG) sukūrė standartizuotus NKS kriterijus [9], kurie vėliau buvo peržiūrėti IRLSSG ir JAV Nacionalinio sveikatos instituto 2003 metais [10]. „Dabar šie kriterijai leidžia gydytojams nustatyti NKS klinikinę diagnozę, remiantis atsakymais į keturis paprastus klausimus“, – pabrėžė daktaras Ferini-Strambi (1 pav.).

Papildomi požymiai, galintys rodyti, kad yra NKS:

- Sunkumas užmigti ar netrikdomai miegoti; įprasti migdomieji vaistai neveiksmingi;
- Periodiniai galūnių – kojų (ir / arba kartais rankų) judesiai miegant. PGJ pasitaiko 80% sergančiųjų NKS;
- Šeiminė NKS anamnezė;
- Simptomų sunkėjimas, atsižvelgiant į amžių.

NKS PATOFIZIOLOGIJA

Dauguma NKS atvejų, manoma, yra pirminiai arba idiopatiniai. Pagrindinis jų požymis yra tas, kad nerandama jokio kito veiksnio, dėl kurio būtų galima susirgti. Ši NKS forma linkusi būti paveldima: klinikiniuose tyrimuose iki 50% sergančiųjų NKS nurodo teigiamą šeiminių anamnezę [11]. Tačiau pirminio NKS patofiziologija iki šiol lieka neišaiškinta, – pažymėjo Diego Garcia-Borreguero (Miego sutrikimų centras, Fundación Jimenez Diaz, Universidad Autónoma de Madrid, Ispanija). Buvo daroma prielaida, kad galimas NKS mechanizmas yra smegenų dopaminerginės sistemos disfunkcija [12]. Daugiausia šios dopamino hipotezės įrodymų kyla iš farmakologinių tyrimų, kuriuose gydymas dopamino pirmtaku levodopa ar dopamino agonistais ryškiai palengvino NKS simptomus. Nepaisant šio panašumo į Parkinsono ligą, kurią taip pat sukelia dopaminerginių neuronų netekimas smegenų *substantia nigra* (juodojoje medžiagoje), bei nepaisant kai kurių tyrimų nurodomo didesnio NKS paplitimo tarp Parkinsono liga sergančiųjų, iki šiol nėra patofiziologinių duomenų, kurie patvirtintų

ryšį tarp šių dviejų susirgimų [13]. Kita hipotezė susijusi su geležies deficitu [12]. Maždaug pusei sergančiųjų NKS nustatomas mažas geležies kiekis serume, o magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimai parodė geležies kiekio sumažėjimą sergančiųjų NKS centrinėje nervų sistemoje [14]. Gydytas geležies preparatais dažnai palengvina simptomus. Kadangi geležis yra svarbus dopamino sintezės kofaktorius, šie du mechanizmai gali būti susiję.

NKS taip pat gali atsirasti dėl kitų jau esančių būklių. Geriausiai žinomas antrinės priežastys, išskyrus geležies deficitą, yra inkstų nepakankamumas su uremija (ypač hemodializuojamiems pacientams) bei nėštumas. NKS atsiradimas nėštumo metu gali būti sąlygotas folatų trūkumo. Vieno tyrimo duomenimis, net ketvirtadalis nėščiųjų patiria NKS simptomus [15]. Dažniausiai jie išnyksta po gimdymo. Pasiūlytos kitos antrinio NKS priežastys, įskaitant reumatoidinį artritą ir diabetą, tačiau įtikinamai neįrodyta, kad juos gydant simptomai palengvėtų. Į NKS panašūs simptomai, ypač kojų nerimastingumas, stebėti pacientams su nugaros smegenų bei periferinių nervų pažeidimais. Galiausiai tam tikri vaistai, tokie kaip antidepresantai (ypač tricikliai ir SSRI), dopamino antagonistai (įskaitant kai kuriuos neuroleptikus bei vėmimą slopinančius vaistus) arba slopinantys antihistamininiai vaistai, gali sukelti NKS simptomus.

NKS GYDYMAS DOPAMINO AGONISTAIS

Daktaras Garcia-Borreguero priminė, kad pirminis NKS tęsiasi iki gyvenimo pabaigos, jam išgydyti vaistų nėra. Gydant siekiama simptomus palengvinti: panaikinti ar sumažinti sensorinius simptomus, sumažinti motorinį nerimastingumą, pagerinti kasdieninę veiklą ir apskritai gyvenimo kokybę. Prieš pradėdant simptominių gydymą, žinoma, reikia atmesti galimas antrinio NKS priežastis. Lengvais pirminio NKS atvejais gali pakakti nefarmakologinių gydymo priemonių. Joms priklauso geležies papildai (esant mažam feritino kiekiui serume), protą lavinanti veikla, siekiant sumažinti simptomus nuobodžiaujant, reikia atsakyti kofeino, alkoholio ir nikotino, nes šios medžiagos gali pasunkinti simptomus, bei nutraukti vartoti vaistus, kurie gali sukelti NKS [16].

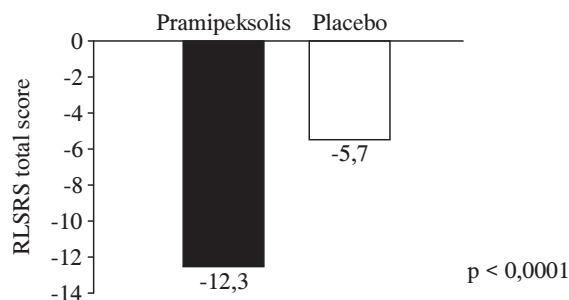
Vidutinio sunkumo bei sunkiam NKS gydyti paprastai prireikia farmakologinių priemonių, ypač pacientams, patiriantiems simptomus kasdien. Dr. Garcia-Borreguero pabrėžė, kad dopamino agonistas (DA) yra pasirinkimo vaistas daugeliui pacientų. Levodopa, pirmasis dopaminerginis vaistas, kurio veiksmingumas gydant NKS tirtas dar 1980-aisiais, greitai palengvindavo simptomus, tačiau jo vartojimą labai apribojo augmentacija (simptomų atsiradimas ankstesniu dienos metu arba kitose galūnėse, dėl ko prireikdavo anksčiau skirti vaistus) bei rikošeto fenomenas (simptomų atsinaujinimas antroje nakties pusėje dėl trumpo vaisto skilimo pusperiodžio). „Įrodyta, kad augmentacijos ir rikošeto fenomeno rizika vartojant dopamino agonistus (DA) yra daug mažesnė. DA palengvina visus pagrindinius NKS simptomus. Naujausiose NKS Fondo kli-

nikinėse rekomendacijose, paskelbtose 2004 metais, teigiama, kad neergotolino grupės dopamino agonistai, tokie kaip pramipeksolis ir ropiniolis, yra vertesni nei ergotolino agonistai dėl palankesnio jų naudos ir žalos santykio.“

Pramipeksolis yra neergotinis DA, šiuo metu turintis licenciją Parkinsono ligai gydyti. Dr. Garcia-Borreguero: „Naujausi tyrimai įrodė, kad pramipeksolis yra efektyvus ir gerai toleruojamas gydant NKS. Kelių tyrimų duomenimis, pramipeksolis, skiriant jo 0,125–1,0 mg per dieną, yra veiksmingesnis nei placebo mažinant NKS simptomus [16–18]. Naujausio dvigubai aklo placebo kontroliuojamo polisomnografinio tyrimo duomenimis, visos pramipeksolio dozės (0,125–0,75 mg/dieną) ryškiai sumažino periodinių galūnių judesių kiekį naktį, lyginant su placebo. Pramipeksolis greitai palengvina simptomus – jau pirmąją gydymo savaitę, o jo veiksmingumas išlieka nepakitęs mažiausiai šešis mėnesius [19].“ Vaistas gali būti veiksmingas ir pacientams, kurie netoleravo kitų vaistų, tokių kaip levodopa ar kiti dopamino agonistai [20].

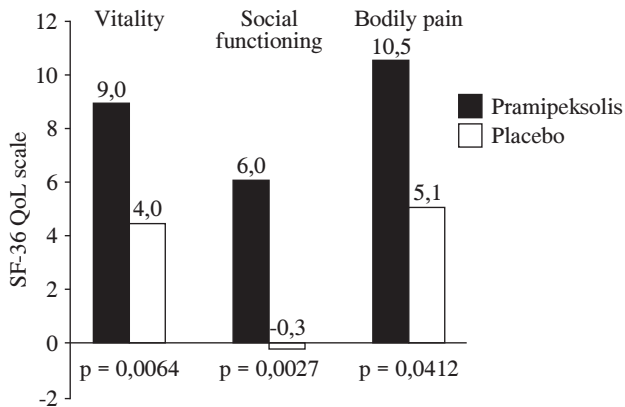
NAUJI DUOMENYS PATVIRTINA PRAMIPEKSOLIO VEIKSMINGUMĄ IR GERĄ TOLERAVIMĄ

EFNS kongrese tyrėjai pristatė naujus duomenis apie pramipeksolį ir NKS. Europos Lanksčios dozės tyrimas (European Flexible Dose Study) yra šešių savaičių trukmės randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo 345 pacientai iš 37 centrų, esančių penkiose Europos šalyse. Pacientai, kurių 69% iki tyrimo nebuvo gavę jokio dopaminerginio gydymo, buvo randomizuoti 2:1 ir gavo nuo 0,125 iki 0,75 mg pramipeksolio arba placebo. Pirminiais rezultatais pasirinkti vidutinis pokytis tarp pradinio lygio ir 6-osios savaitės, kuris vertintas pagal Tarptautinę NKS sunkumo vertinimo skalę (IRLS), bei atsakas į gydymą, kuris vertintas pagal CGI-I (Clinical Global Impressions-Improvement) skalę. Rezultatai po šešių gydymo savaičių parodė, kad IRLS pagerėjimas buvo reikšmingai didesnis pramipeksolio grupėje, lyginant su placebo grupe: koreguotas vidutinis pokytis nuo pradinio lygio buvo atitinkamai -12,3 ir -5,7 ($p = 0,0001$) (2 pav.). Pagal CGI-I skalę beveik du trečdaliai (62,9%)



2 pav. Vidutinis pokytis pagal IRLS vertinimo skalę po 6 savaičių gydymo pramipeksoliu

Šaltinis: Oertel W, Stiasny-Kolster K. Stendinis pranešimas, pristatytas 9-ajame EFNS kongrese. Atėnai, Graikija, 2005.



3 pav. Vidutinis pokytis nuo pradinio lygio naudojant SF-36 skalę pacientų gyvenimo kokybei įvertinti po šešių savaičių gydymo

Šaltinis: Adaptuota iš Leisner L ir kt. Stendinis pranešimas, pristatytas 9-ajame EFNS kongrese. Atėnai, Graikija, 2005.

pacientų, gavusių pramipeksolio, buvo įvertinti kaip „pagerėję“ ar „žymiai pagerėję“, lyginant tik su trečdaliu (32,5%) pacientų, gydytų placebo ($p < 0,0001$).

Smulkesnė rezultatų analizė parodė, kad pramipeksolis taip pat labai pagerina sergančių NKS pacientų gyvenimo kokybę, kuri buvo vertinama pagal SF-36 (Medicininis išiečių tyrimas, 36 punktų trumpos formos klausimynas – Medical Outcomes Study 36-item Short Form health survey). SF-36 yra testas, sudarytas iš aštuonių skalių, pagal kurias pacientai vertinami balais; mažas balų kiekis reiškia blogą gyvenimo kokybę, o didelis – gerą gyvenimo kokybę. Po šešių savaičių gydymo pacientai, gydyti pramipeksoliu, surinko kur kas daugiau balų pagal SF-36 klausimyno skales „Energingumas“ (t. y. nuovargis), „Socialinis funkcionavimas“ (trūkščiai normaliai socialinei veiklai šeimoje, su draugais) ir „Kūno skausmas“ (skausmas, jaučiamas paskutines keturias savaites, vertinamas pagal šėšių balų verbalinio vertinimo skalę) (3 pav.). Pramipeksolis paprastai buvo gerai toleruojamas, lyginant su placebo. Dažniausiai nurodomi nepageidaujami poveikiai buvo

galvos skausmas (atitinkamai 13% prieš 9,6%), pykinimas (12,2% prieš 6,1%) ir nuovargis (9,1% prieš 6,1%). Daugelis nepageidaujamų poveikių buvo trumpalaikiai ir lengvi ar vidutinio intensyvumo. Per šešias gydymo savaites pranešta tik apie vieną sunkų nepageidaujamo poveikio atvejį; šis pacientas buvo placebo grupėje. „Reikšmingas toksinis poveikis, pasireišķiantis antrinėmis motorinėmis fluktuacijomis, kuris dažnai pasitaiko pacientams, sergantiems Parkinsono liga ir gydomiems dopaminerginiais vaistais, sergantiešiems NKS nebūdingas. Taip gali būti dėl šių ligų metu esančio smegenų pažeidimo skirtumų, tačiau labiau tikėtina, kad tai susiję su labai maža doze, kurios pakanka NKS simptomams palengvinti“, – pastebėjo dr. Garcia-Borrguero.

Šie nauji rezultatai patvirtina, kad pramipeksolis sergantiešiems NKS gali duoti realios naudos, – tokią išvadą padarė tyrėjai. Vaistas šiuo metu tiriamas klinikinių tyrimų programoje, kurioje dalyvauja daugiau nei 1000 NKS sergančių pacientų, siekiama nustatyti jo terapines galimybes gydant šį susirgimą. Pramipeksolio dokumentai neseniai priimti svarstymui dėl indikacijų NKS gydyti tarptautinio patvirtinimo.

IŠVADA

Neramių kojų sindromas yra varginantis susirgimas, ryškiai sutrikdantis sergančiųjų kasdieninį gyvenimą. Šiuo metu tik nedidelei pacientų daliai nustatoma teisinga diagnozė ir skiriamas tinkamas gydymas. Kol supratimas apie NKS nepadidės, sergantiešiems atrodys, kad į jų problemas nekreipiama dėmesio. Dopamino agonistas pramipeksolis yra nauja gydymo galimybė, kuri greitai ir labai efektyviai palengvina NKS simptomus. Pramipeksolis gerai toleruojamas ir labai pagerina pacientų gyvenimo kokybę.

Literatūra

Žr. www.medunet.info