

Pramipeksolio palyginimas su sertralinu, gydant depresiją Parkinsono ligos metu

Straipsnio, publikuoto Journal of Neurology (J Neurol 2006; 253: 601–7) apžvalga

P. Barone, L. Scarzella, R. Marconi, A. Antonini, L. Morgante, F. Bracco, M. Zappia, B. Musch ir Depresijos-Parkinsono ligos Italijos tyrimų grupė

ĮVADAS

Depresija yra dažna Parkinsono ligos (PL) komplikacija. Tačiau yra nedaug įrodymų apie antidepresinio gydymo veiksmingumą ir saugumą. Neseniai atlikta metaanalizė rodo didelį antidepresantų veiksmingumą, kuris vis dėlto nėra didesnis už placebo ir mažesnis nei vyresnio amžiaus pacientams, nesergantiems PL. Abejones sustiprina ir prieštaringi įrodymai apie tai, kad selektyvios serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI) gali pasunkinti PL simptomus.

Pramipeksolis yra neergolino grupės dopamino agonistas, pasižymintis didžiausiu specifiskumu D3 receptorių subtipui. Klinikiniais tyrimais įrodytas jo veiksmingumas gydant PL motorinius simptomus. Neseniai dokumentuotas ir antidepresinis jo poveikis sunkaus depresinio sutrikimo ir dvipolio afektinio sutrikimo metu. Prospektyvinio randomizuoto klinikinio tyrimo metu pramipeksolis buvo lyginamas su ergolininiu D2 receptorių agonistu pergolidu. Abu agonistai pasižymėjo antidepresiniu poveikiu, vertinant pagal Zungo depresijos skalę, tačiau tik pramipeksolis labai sumažino Montgomery-Asberg depresijos vertinimo skalės balų skaičių. Kitame prospektyviniame stebimajame tyrime, kuriame tirti 657 PL sergantys ambulatoriniai pacientai, pramipeksolis ryškiai sumažino anhedoniją, esminį depresijos simptomą. Abiejuose tyrimuose pramipeksolis palengvino motorinius simptomus, todėl kilo klausimas, gal depresijos simptomai sumažėjo dėl vaistų sąlygoto motorinių funkcijų pagerėjimo, o ne dėl specifinio antidepresinio poveikio. Iš tiesų abiejuose tyrimuose dalyvavo pacientai, turintys motorinių komplikacijų: fliktuacijų ar diskinezijų, kurios galėjo daryti įtaką depresiniams simptomams.

Parengė gydytoja rezidentė Dalia Matačiūnienė (VUMF Neurologijos ir neurochirurgijos klinikos Neurologijos centras)

Siekdami atsakyti į šį ginčytiną klausimą, straipsnio autoriai atliko 14 savaičių trukmės multicentrinį randomizuotą analogiškų grupių tyrimą, lygindami pramipeksolio ir SSRI sertralino veiksmingumą, gydant depresijos simptomus PL sergantiems pacientams, neturintiems motorinių komplikacijų bei gaunantiems stabilų gydymą levodopa.

METODAI

Septyniuose Italijos centruose PL sergantys ambulatoriniai pacientai buvo tikrinami dėl depresijos, remiantis DSM-IV ligų klasifikacija. Į klinikinį tyrimą buvo atrinkti pacientai, atitikę šiuos kriterijus: 1) bendras Hamiltono depresijos skalės (HAM-D) balų skaičius 16; 2) stabilus gydymas vien levodopa arba kartu su kitais vaistais PL gydyti, išskyrus dopamino agonistus; 3) nėra motorinių fliktuacijų ir / arba diskinezijų anamnezės; 4) PL sunkumas nuo 1,5 iki 4 balų pagal modifikuotą Hoehn ir Yahr skalę.

Neįtraukimo kriterijai buvo šie: 1) per paskutinius tris mėnesius vartoti dopamino agonistai, tipiniai ar atipiniai neuroleptikai, alfa-metildopa, cinarizinas, flunarizinas ar eksperimentiniai vaistai; 2) antidepresantų vartojimas paskutinįjį mėnesį; 3) psichozė anamnezėje; 4) suicidinis bandymas per paskutinius 12 mėnesių arba didelė suicidinė rizika; 5) kardiovaskulinė liga ir / arba simptominė ortostatinė hipotenzija.

Pirmojo vizito metu buvo atliekamas paciento bendras medicininis bei neurologinis įvertinimas. Jei, be levodopos, pacientas vartojo kitus antiparkinsoninius vaistus (anticholinerginius vaistus, MAO-B ar KOMT inhibitorius, amantadiną), jie buvo nutraukiami; pacientas dvi savaites buvo stebimas. Tyrėjo nuožiūra levodopos dozė buvo paliekama tokia pati arba padidinama ir vėliau tyrimo metu nebekeičiama.

Antrojo vizito metu (po 2 savaičių) buvo vertinami pradiniai rodikliai. Pacientai atsitiktinai suskirstyti į dvi lygias grupes. Pramipeksolio grupėje pirmąsias 7 savaites, atsižvelgiant į klinikinę situaciją, buvo titruojama pramipeksolio dozė, pasiekiant paros dozę nuo 1,5 iki 4,5 mg. Vėliau buvo 5 savaičių palaikomasis periodas, kurio metu dozė buvo nekeičiama. Sertralino grupės pacientai pirmąją savaitę gavo 25 mg, o likusias 11 savaičių – 50 mg sertralino per dieną.

Veiksmingumas buvo vertinamas naudojantis 17-os klausimų HAM-D skale, Zungo depresijos skale, sveikatos klausimyno trumpąja versija (SF-36) ir unifikuotos Parkinsono ligos vertinimo skalės dalimis, skirtomis kasdienei veiklai bei motorinėms funkcijoms vertinti (UPDRS II ir III dalys). Buvo laikoma, kad pacientai reagavo į gydymą, jei HAM-D balų skaičius sumažėdavo bent 50%, o visiškai pasveikimas buvo registruojamas, jei HAM-D balų skaičius po gydymo buvo 8.

Saugumas ir toleravimas vertintas registruojant nepageidaujamus poveikius bei matuojant gyvybines funkcijas.

REZULTATAI

Veiksmingumas

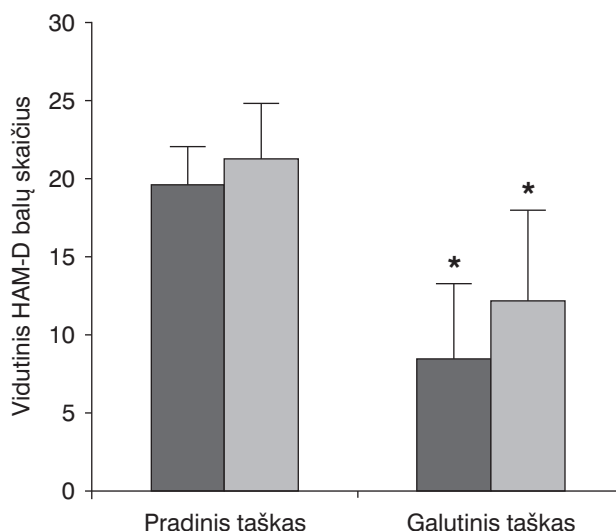
Tiek pramipeksolio, tiek sertralino grupėje HAM-D skalės balų skaičius palaipsniui mažėjo. Bendras skirtumas buvo $-10,76 \pm 5,74$ pramipeksolio grupėje ir $-9,03 \pm 7,28$ sertralino grupėje (1 pav.). Laikotarpinis skirtumas abiejose grupėse buvo statistiškai patikimas ($p < 0,001$). Skirtumas tarp grupių buvo beveik statistiškai patikimas ($p = 0,055$).

Pramipeksolio grupėje 20 pacientų (arba 60,6%) pasveiko (t. y. galutinis HAM-D balų skaičius 8), ir šis procentas yra reikšmingai didesnis ($p = 0,0006$) nei sertralino grupėje (9 pacientai, 27,3%). 23 pacientai, arba 69,7%, reagavo į gydymą pramipeksoliu (t. y. jų HAM-D skalės balų skaičius sumažėjo bent 50%), palyginti su 16 (48,5%) pacientų, reagavusių į gydymą sertralinu, tačiau šis skirtumas nebuvo reikšmingas ($p = 0,08$).

Zungo depresijos skalės balų skaičius taip pat reikšmingai sumažėjo abiejose grupėse: nuo $48,1 \pm 7,4$ balo prieš gydymą iki $35,5 \pm 10,5$ balo po jo pramipeksolio grupėje ($p < 0,0001$) ir nuo $49,8 \pm 7,7$ iki $39,3 \pm 8,8$ balų sertralino grupėje ($p < 0,0001$). Skirtumas tarp grupių nebuvo statistiškai reikšmingas ($p = 0,4586$).

Abiejose grupėse statistiškai patikimai pagerėjo pacientų savo sveikatos vertinimas, matuotas naudojant SF-36 klausimyną. Skirtumas tarp grupių nebuvo statistiškai patikimas.

Abiejose grupėse sumažėjo UPDRS II dalies balų skaičius: vidutiniškai $2,8 \pm 3,5$ balo pramipeksolio grupėje ir $1,8 \pm 4,3$ balo sertralino grupėje. Skirtumas buvo statistiškai patikimas tik pramipeksolio grupėje ($p < 0,005$). Skirtumas tarp grupių nebuvo statistiškai reikšmingas. UPDRS III dalies balų skaičius taip pat sumažėjo abiejose grupėse: $5,7 \pm 8,5$ balo pramipeksolio grupėje ir $0,9 \pm 7,2$ balo ser-



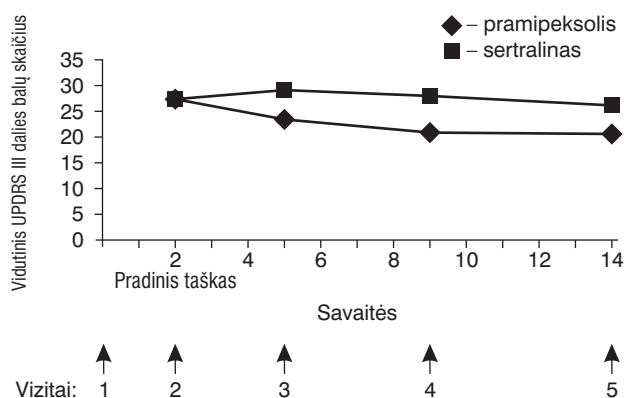
1 pav. Vidutinis Hamiltono depresijos skalės (HAM-D) balų skaičius tyrimo pradiniam (kairieji stulpeliai) ir galutiniam (dešinieji stulpeliai) taškuose pramipeksolio (tamsiai pilki stulpeliai) arba sertralino (šviesiai pilki stulpeliai) grupėje.

Paklaidos stulpeliai nurodo standartinius nuokrypius (SD). Žvaigždutės rodo statistiškai reikšmingus skirtumus ($p < 0,001$) tarp pradinių ir galutinių verčių.

tralino grupėje (2 pav.). Vėlgi skirtumas buvo reikšmingas tik pramipeksolio grupėje ($p < 0,005$). Skirtumas tarp grupių buvo statistiškai reikšmingas ($p = 0,0187$). Spearman'o analizė parodė, kad nėra ryšio tarp HAM-D skalės ir UPDRS II ar III dalies balų skaičiaus.

Saugumas ir toleravimas

Iš viso 11 pacientų nurodė bent vieną nepageidaujamą poveikį. Iš jų trys buvo pramipeksolio grupėje (9,1%; 4 nepageidaujami poveikiai), o kiti aštuoni – sertralino grupėje (24,2%; 11 nepageidaujamų poveikių). Pramipeksolį vartojusiems pacientams registruota po vieną diskineziją, py-



2 pav. Unifikuotos Parkinsono ligos vertinimo skalės (UPDRS) III dalies (motorinės) balų skaičiaus pokyčių tendencijos per 12 savaičių, skiriant pramipeksolį (rombai) arba sertralina (kvadratai).

Pramipeksolio grupėje skirtumas tarp pradinio ir galutinio taško verčių buvo statistiškai reikšmingas ($p < 0,05$, Wilcoxon testas), kaip ir skirtumas tarp skirtingai gydytų grupių ($F = 5,82$; $p = 0,0187$, ANCOVA analizė).

kinimo, pilvo skausmų ir hipotiroidizmo atvejį. Tarp sertralino vartojusių pacientų registruota po du galvos svaigimo ir pykinimo atvejus ir po vieną nerimo, pilvo skausmų, viduriavimo, bendro silpnumo, dažno širdies plakimo, gripo ir tremoro atvejį. Visi atvejai vertinti kaip lengvi (5 atvejai sertralino grupėje) arba vidutinio sunkumo (4 atvejai pramipeksolio ir 6 atvejai sertralino grupėje). Nė vienas pacientas nepasitraukė iš pramipeksolio grupės, o iš sertralino grupės pasitraukė penki. Nurodytos priežastys buvo pykinimas (du atvejai), galvos svaigimas, nerimas ir pilvo skausmai. Nė vienas gydymas nesukėlė kliniškai reikšmingų gyvybinių funkcijų sutrikimų ar laboratorinių rodiklių pokyčių.

APTARIMAS

Aprašytas tyrimas yra pirmasis randomizuotas analogiškų grupių tyrimas, lyginantis dopamino agonistą pramipeksolį su žinomu antidepresantu, gydant depresiją PL metu. Tiek pramipeksolis, tiek sertralinas palengvino depresijos simptomus, ką parodė reikšmingas ($p < 0,001$) HAM-D skalės balų sumažėjimas abiejose grupėse. Kiekvieno vaisto antidepresinis poveikis buvo patvirtintas antrinės analizės metu – vertinant reagavusių į gydymą ir pasveikusių pacientų procentą. Pagal pastarąjį kriterijų pramipeksolis pasirodė reikšmingai veiksmingesnis už sertralina.

Pora ankstesnių tyrimų nagrinėjo pramipeksolio antidepresinį poveikį PL metu. Abiejuose tyrimuose dalyvavo PL sergantys pacientai, turintys motorinių komplikacijų, tokių kaip fliktuacijos ir diskinezijos. Kadangi depresija gali būti susijusi su „įjungimo-išjungimo“ (on-off) trukmės pokyčiais, rastas depresijos simptomų pagerėjimas galėjo būti nulėmtas ne antidepresinio poveikio, o parkinsonizmo palengvėjimo, kurį sąlygojo dopamino agonistas. Abiejuose tyrimuose pramipeksolis palengvino motorinius simptomus ir motorines komplikacijas, ką patvirtino UPDRS III ir IV dalių balų skaičiaus sumažėjimas.

Straipsnio autorių atliktas tyrimas pasižymėjo griežtesniais kriterijais. Pacientų su motorinių komplikacijų anam-

neze neįtraukimas sumažino galimybę, kad motorinės fliktuacijos turės įtakos depresijai. Net ir nesant fliktuacijų pramipeksolio grupėje stebėtas UPDRS III dalies (motorinių funkcijų vertinimo) balų skaičiaus sumažėjimas, ir tai patvirtino idėją, kad pacientų, stabiliai gydomų levodopa, dopaminerginio fono padidėjimas gali dar palengvinti motorinius simptomus. Tuo pačiu metu nerasta koreliacijos tarp motorinio pagerėjimo ir depresijos simptomų palengvėjimo, tai reiškia, kad pramipeksolis turi antidepresinį poveikį, kuris nepriklauso nuo jo poveikio motoriniams simptomams.

Atlikto tyrimo rezultatai sutampa su ankstesnių tyrimų radiniais, kad SSRI yra veiksmingi gydant depresiją PL metu. Nors rasta, kad antidepresinis sertralino veiksmingumas buvo panašus į pramipeksolio, sertralino grupėje registruota daugiau nepageidaujamų poveikių, dėl kurių 5 pacientai (iš 34) nutraukė vaisto vartojimą. Keletas anekdotinių pranešimų nurodo, kad sertralinas, kaip ir kiti SSRI, gali sukelti grįžtamąjį parkinsonizmą, ypač vyresnio amžiaus pacientams. Šiame tyrime sertralino grupėje kliniškai reikšmingo parkinsonizmo pablogėjimo nebuvo.

Kadangi šis tyrimas buvo skirtas palyginti pramipeksolį su antidepresantu, placebo grupė nebuvo įtraukta. Visi paskutiniai antidepresantų tyrimai nurodo žymų placebo efektą, tačiau naujais duomenimis iškelia prielaidą, kad šis efektas gali būti neišvengiamas, kadangi jį sąlygoja dopaminerginio aktyvumo padidėjimas, kurį sužadina paciento klinikinio efekto tikėjimasis. Šiuo požiūriu visai tikėtina, kad sertralinas, kaip ir kiti SSRI, gali skatinti dopamino atsipalaidavimą frontalinėje žievėje. Nors autoriai negali paneigti placebo efekto, jie nustatė, kad, lyginant su sertralino, kaip palyginamuoju standartu, pramipeksolis palengvino depresiją sergant PL, ir netgi šiek tiek efektyviau nei sertralinas. Daroma išvada, kad dopamino agonistai, skiriami dozėmis, kurios gydo motorinius simptomus, gali būti alternatyva antidepresantams, gydant depresiją PL metu. Papildoma tokio gydymo nauda būtų agonistų sukeliamas motorinių simptomų palengvėjimas ir mažesnė nepageidaujamų poveikių, kuriuos sukelia antidepresantai, rizika.