

Parkinsono ligos gydymo pramipeksoliu naujovės

Straipsnio, publikuoto „Expert Rev. Neurotherapeutics“ (5(5): 581–6), apžvalga

Straipsnyje apžvelgiamos 2001–2005 m. sukauptos naujos žinios apie pramipeksolio vartojimą Parkinsono ligai gydyti.

Cheminės savybės

Pramipeksolio dihidrochloridas yra sintetinis aminobenzotiazolio darinys. Vaistas pasižymi nuo 7 iki 10 kartų didesniu afinitetu D3 dopamino receptoriams nei D2. Mažos pramipeksolio dozės greičiausiai pirmiau veikia D2/D3 dopamino autoreceptorius ir taip mažina dopamino atpalaidavimą, o didelės dozės aktyvuoja posinaptinius D2/D3 dopamino receptorius. Pramipeksolis silpnai jungiasi prie -adrenerginių receptorių ir labai nedaug – prie kitų nedopaminerginių receptorių.

Farmakodinamika ir farmakokinetika

Pramipeksolis greitai absorbuojamas ir pasiekia maksimalią koncentraciją maždaug po 2 valandų, jo biologinis pasisavinimas viršija 90%. Maistas neturi įtakos absorbcijos dydžiui, tačiau maksimali vaisto koncentracija plazmoje pasiekama 1 valanda vėliau, jei jis geriamas valgio metu. Apie 15% cirkuliuojančio pramipeksolio prisijungia prie plazmos baltymų. Vaisto skilimo pusperiodis yra apie 8 valandas jaunų savanorių organizme ir apie 12 valandų vyresniems savanoriams. Pramipeksolis daugiausia šalinamas su šlapimu. Jam nebūdingos sąveikos P450 fermentų sistemoje. Pramipeksolis nekeičia levodopos biologinio pasisavinimo.

Klinikinis efektyvumas

Vėlyva Parkinsono ligos stadija

Iš viso paskelbtos keturios didelės apimties dvigubai koduotos placebo kontroliuojamos klinikinės studijos, kuriose įrodytas pramipeksolio efektyvumas skiriant jį vėlyvose

Parkinsono ligos stadijose papildomai prie levodopos / karbidopos preparatų. Į šias studijas buvo įtraukti pacientai, gydomi levodopa / karbidopa ir patiriantys motorines komplikacijas. Pirminis efektyvumo vertinimas rėmėsi Unifikuotos Parkinsono ligos vertinimo skalės (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale – UPDRS*) II ir III dalių balų skaičiaus pokyčiu. Pramipeksolis reikšmingai sumažino UPDRS II ir III dalių balų skaičių lyginant su placebo. Dar daugiau, pramipeksolis reikšmingai pagerino visuotinę klinikinį efektyvumo įspūdį (*clinical global impression of efficacy – CGI*) lyginant su bromokriptinu ir su placebo. Tarptautinis klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 354 vėlyva Parkinsono ligos stadija sergantys pacientai iš Europos, patvirtino, kad gydymas pramipeksoliu, pridėdam jį prie levodopos, yra efektyvesnis nei pridėjus placebo. UPDRS II dalies vertinimas pramipeksolio grupėje pagerėjo nuo 12,3 balo tyrimo pradžioje iki 8 balų gydymo dviem preparatais pabaigoje, palyginus su atitinkamai 13,6 ir 11,8 balo placebo grupėje. UPDRS III dalies įvertis apibrėžtų „on“ periodų metu pramipeksolio grupėje sumažėjo nuo 27,5 balo tyrimo pradžioje iki 17,2 balo gydymo dviem preparatais pabaigoje, palyginus su atitinkamai 29,8 ir 25,3 balo placebo grupėje. Atskirų apsilankymų UPDRS II ir III dalių vertinimų analizė parodė, kad pramipeksolis buvo reikšmingai pranašesnis už placebo jau po 2 savaitių gydymo, skiriant per parą 0,75 mg pramipeksolio dihidrochlorido. Šį 32 savaitių trukmės dvigubai koduotą placebo kontroliuojamą tyrimą pratęsė atviras tyrimas, kurio maksimali trukmė buvo 57 mėnesiai. Tai buvo pirmasis klinikinis tyrimas, įrodęs, kad pramipeksolis yra efektyvus gydant vėlyvos stadijos Parkinsono ligą ilgą laiką (t. y. kai kurie pacientai gydyti ilgiau nei 4 metus), ir jis atspindi klinikinę patirtį su šiuo preparatu.

Pradinio ankstyvos Parkinsono ligos gydymo tyrimai ir neuroprotekcija

Vykdomas CALM-PD tyrimas, lyginantis pramipeksolio ir levodopos ryšį su motorinėmis komplikacijomis PL metu. 2 metų rezultatų duomenimis, pradinis gydymas pramipeksoliu daug rečiau sukėlė motorines komplikacijas nei placebo (atitinkamai 28%, palyginti su 51%). Jau paskelbti

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

4 metų duomenys. Iš viso 301 Parkinsono liga sergančiam pacientui atsitiktinai buvo skirta arba 0,5 mg pramipeksolio dihidrochlorido tris kartus per dieną kartu su levodopos placebo, arba 100/25 mg levodopos / karbidopos tris kartus per dieną su pramipeksolio placebo. Po dozės didinimo fazės tyrėjai savo nuožiūra galėjo pridėti levodopos ar kitų priešparkinsoninių vaistų, siekiant sumažinti išliekančią ar atsirandantį neįgalumą. Pradinis gydymas pramipeksoliu reikšmingai sumažino diskinezijų atsiradimo riziką (24,5%, palyginti su 54%) ir nusidėvėjimą (47%, palyginti su 62,7%). Vidutinis bendro UPDRS įverčio pagerėjimas nuo pradinio taško iki 48 gydymo mėnesių levodopos grupėje buvo didesnis nei pramipeksolio ($2 \pm 15,4$, palyginti su $-3,2 \pm 17,3$ balo). Panašios tendencijos stebėtos ir vertinant atskirai UPDRS II ir III dalis. Miegoistumo ir edemos dažnis pramipeksolio grupėje buvo reikšmingai didesnis nei levodopos. Vidutinių gyvenimo kokybės verčių pokyčiai tarp grupių nesiskyrė. Autoriai padarė išvadą, kad tiek levodopa, tiek pramipeksolį pagrįstai galima rinktis pradiniam Parkinsono ligos gydymui. Įdomu, kad šio tyrimo subanalizė parodė, kad motorinės komplikacijos, atsiradusios pirmaisiais 4 gydymo metais, neturėjo reikšmingo neigiamo poveikio gyvenimo kokybei. Pirmųjų 2 metų klinikinė-ekonominė subanalizė parodė, kad gydymo pramipeksoliu taktika buvo 2 138 JAV doleriais brangesnė už gydymą levodopa, taigi iškilo abejonė dėl šio gydymo rentabilumo. Šie duomenys rodo, kad, nors pramipeksolis nutolina diskinezijų atsiradimą, poveikis gyvenimo kokybei yra mažesnis nei tikėtasi, o už šį palankų jo poveikį tenka „sumokėti“ mažesniu klinikiniu efektyvumu, nei būtų gaunamas gydant levodopa, didesniu šalutinių poveikių dažniu bei didesne kaina. Tariamų pramipeksolio neuroprotekcinų savybių klausimas yra glaudžiai susijęs su jo skyrimu PL pradžioje siekiant atidėti motorines komplikacijas. Neseniai suformuluota mintis, kad pramipeksolis geba apsaugoti dopaminerginius neuronus nuo ląstelių žūties ląstelių kultūrose ar gyvūnų modeliuose dėl nedopaminerginių mechanizmų. Kelių klinikinių tyrimų, kuriuose naudotas (123) -CIT-SPECT arba [11C]RTI-32-PET, siekiant vizualizuoti presinaptinį dopamino pernešėją, rezultatai buvo prieštaringi. Todėl šiuo metu idėja, kad pramipeksolis gali pasižymėti neuroprotekcinu poveikiu, išlieka hipotetinė, kol nebus gauta naujų rezultatų.

Depresija Parkinsono ligos metu

Be priešparkinsoninio poveikio, pramipeksoliui būdingas ir antidepresinis poveikis didžiaja depresija sergantiems pacientams. Naujausiame didelės apimties vėlyva Parkinsono ligos stadija sergančių pacientų klinikiniame tyrime stebėtas reikšmingas UPDRS I dalies įverčio pagerėjimas. UPDRS I dalies pogrupių analizė parodė, kad skirtumą tarp gydytų grupių nulėmė motyvacijos ir iniciatyvos pagerėjimas bei depresijos sumažėjimas, tuo tarpu reikšmingų intelektualinės veiklos bei mąstymo sutrikimo pokyčių nestebėta. Pramipeksolio antidepresinį poveikį patvirtina ir pastebėjimas, kad depresija, kaip nepageidaujamas poveikis pramipeksolio grupėje, buvo nurodoma daug rečiau nei placebo grupėje. Tačiau tyrimo modelis neleido atskir-

ti, ar pramipeksolio antidepresinis poveikis buvo pirminis (t. y. farmakologinis), ar antrinis (t. y. dėl motorinių funkcijų pagerėjimo). Naujo nedidelės apimties atviro tyrimo duomenimis, pramipeksolis, bet ne pergolidas, reikšmingai pagerino Montgomerio ir Asbergo depresijos vertinimo skalių rezultatus pacientams, kurie sirgo ir depresija, ir vėlyva PL stadija. Dar daugiau, gydant Parkinsono liga sergančius pacientus pramipeksoliu, sumažėjo anhedonijos ir depresijos dažnis. Taigi pagrįstai verta tęsti tyrimus, siekiant nustatyti, ar pramipeksolis pasižymi specifiniu antidepresiniu poveikiu Parkinsono liga sergantiems pacientams.

Ramybės tremoras

Didelės apimties Europos klinikinio tyrimo subanalizės duomenimis, pramipeksolis pasižymėjo ypatingu tremorą mažinančiu poveikiu. Vėlesnis tyrimas, kuriame ilgą laiką buvo registruojama elektromiograma, suteikė papildomų įrodymų apie reikšmingą tremorą mažinantį poveikį. Didelės apimties Europos klinikinio tyrimo *posthoc* analizė parodė, kad ramybės tremoras reikšmingai sumažėjo tiems pacientams, kuriems buvo būdingas didelis tremoro balų skaičius arba jis labai prisidėjo prie bendro UPDRS II ir III dalių balų skaičiaus. Kad pramipeksolis pasižymi ypatingu tremorą mažinančiu poveikiu, privertė suabejoti naujas mažos apimties 30 PL sergančių pacientų klinikinis tyrimas, kuriame lygintas pramipeksolio, pergolido ir placebo tremorą mažinantis poveikis. Ateityje būtų svarbu atlikti didesnės apimties kontroliuojamus tyrimus, lyginančius skirtingų dopamino agonistų tremorą mažinantį poveikį.

Rinkoje esančio vaisto sekimas

Širdies vožtuvų patologija

Nauji pastebėjimai, kad ergolino grupės dopamino agonistas pergolidas gali sukelti restrikcinę širdies vožtuvų ligą, sukėlė didelį klinikistų susirūpinimą. Iki šiol nebuvo pranešimų apie restrikcinę širdies vožtuvų ligą, kurią sukeltų neergolino grupės dopamino agonistų, tokių kaip pramipeksolis, vartojimas. Šiuo metu klausimas, kokių mastu kiti ergolino grupės dopamino agonistai gali sukelti restrikcinę širdies vožtuvų ligą ir ar neergolino grupės dopamino agonistų vartojimas taip pat gali sukelti vožtuvų patologiją, lieka labai prieštaringas. Nors oficialių tyrimų nėra, pastaruoju metu tapo įprasta keisti pergolidą į neergolino grupės dopamino agonistą, jei yra įrodyta vožtuvų patologija.

Staigus užmigimas

Pranešimai apie PL sergančių pacientų, gydomų neergolino grupės dopamino agonistais, vadinamuosius „miego priepuolius“ (*sleep attacks*) taip pat sukėlė nemenką gydytojų nerimą. Šiuo metu jau žinoma, kad staigų užmigimą gali sukelti visi dopaminerginiai vaistai. Įdomu, kad jaunesni nei 70 metų amžiaus pacientai, sergantys PL mažiau nei 7 metus, turi didesnę staigaus užmigimo riziką vartodami neergolino grupės dopamino agonistus. Dar daugiau, staigūs užmigimai atsiranda daug anksčiau, jei gydymas

pradedamas neergolino grupės dopamino agonistais, nei pradėjus gydymą kitais dopaminerginiais vaistais. Be staigaus užmigimo priepuolių pacientai gali skųstis mieguistumu, kuris, nustatyta, yra reikšmingai dažnesnis pacientams, vartojantiems pramipeksolį nei levodopą.

Saugumas ir toleravimas

Dauguma tyrimų patvirtina gerą bendrą pramipeksolio toleravimą, ypač vertinant klasikinius periferinius dopaminerginius šalutinius poveikius. Gerą toleravimą nulemia ir tai, kad priešparkinsoniniu efektyvumu pasižymi palyginti nedidelės pramipeksolio dozės. Atviras tęstinis tyrimas pateikė pirmuosius duomenis apie ilgalaikį (t. y. kai kuriais atvejais > 4 metai) pramipeksolio toleravimą ir saugumą vėlyvos PL stadijos metu. Nepageidaujami poveikiai, dėl kurių tekdavo anksčiau laiko nutraukti tyrimą, buvo pačios ligos pablogėjimas arba šalutiniai poveikiai CNS, tokie kaip regos haliucinacijos, bet ne klasikiniai periferiniai dopaminerginiai šalutiniai poveikiai. Nustatyta, kad diskinezijos ir haliucinacijos pramipeksolio grupėje pasitaikė bent 10% dažniau nei placebo grupėje. Kojų edemos, gydant pramipeksoliu, atsiranda dažniau nei vartojant kitus dopa-

mino agonistus. Turimi duomenys rodo, kad pramipeksolis yra saugus ir gerai toleruojamas vaistas ilgalaikiam vėlyvos PL stadijos gydymui.

Išvados

Pramipeksolis yra vertingas vaistas pacientams, sergantiems vėlyva PL stadija, gydyti ir yra gerai toleruojamas. Atsižvelgiant į rentabilumo ir gyvenimo kokybės klausimus, galutinė pramipeksolio reikšmė pradiniam ankstyvos PL gydymui dar turi būti nustatyta.

Žvilgsnis į ateitį po 5 metų

Tikėtina, kad bus išaiškinta, kaip dopaminerginiai vaistai veikia dopamino pernešėjo ekspresiją, ir bus įvertinti vaizdavimo metodikų, tokių kaip (123) -CIT-SPECT, rezultatai. Taip pat tikėtina, kad tai padės išsiaiškinti, ar pramipeksolis pasižymi neuroprotekcinio poveikiu PL sergantiems pacientams. Galiausiai bus įvertinta, kokių laipsniu atskiri dopamino agonistai sukelia širdies vožtuvų pažeidimą ir ar neergolino grupės atstovai yra pirmo pasirinkimo dopamino agonistai PL gydyti.