

Dopamino agonistų nauda ir nepageidaujami reiškiniai gydant Parkinsono ligą

2007 birželio 3–7 d. Stambule (Turkija) Tarptautiniame Parkinsono ligos ir judėjimo sutrikimų kongrese įvyko simpoziumas „Ne ergo kilmės dopamino agonistų dešimtmetis“, kuriame buvo atkreiptas dėmesys į dopamino agonistų reikšmę gydant Parkinsono ligą. Šiame straipsnyje pateikiamas Anthony H. V. Shapira (Klinikinių neurologijos mokslų skyrius, Neurologijos institutas, Londonas, JK) bei J. M. Miyasaki (Neurologijos skyrius, Toronto universitetas, Kanada) pranešimų apibendrinimas.

DOPAMINO AGONISTAI VĒLINA MOTORINES KOMPLIKACIJAS

Yra keli Parkinsono ligos atsiradimo mechanizmai, galiausiai sukiantys neuronų funkcijos sutrikimą ir neuronų žuvimą. Teoriškai dopamino agonistai gali sutrikdyti kai kuriuos iš šių mechanizmų. Kliniškai sunku pastebėti poveikį šiems mechanizmomams, o klininius duomenis sunku pritaikyti ląsteliniams mechanizmomams. Prof. H. V. Shapira aptarė įrodymus, kad dopamino agonistai yra kliniškai naudingi, nes leidžia atitolinti motorines komplikacijas. Neuroprotekcinės šių preparatų savybės yra teorinės, patvirtintos eksperimentiniais *in vitro* ir *in vivo* tyrimais, bet kliniškai tai dar nėra įrodyta.

Nors pranešama apie įvairių su levodopa susijusių motorinių komplikacijų dažnį sergant Parkinsono liga, prof. H. V. Shapira duomenimis, jos pasireiškia maždaug 10% per metus. Remiantis daugeliu tyrimų, galima teigti, kad gydymo levodopa trukmė, levodopos dozė, taip pat paciento amžius (t. y. jaunesniems pacientams rizika yra didesnė) yra svarbiausi veiksniai, lemiantys motorinių komplikacijų atsiradimą. Pacientų, kuriems vis ilgiau trunka „išjungimas“ (*off time*) ar diskinezijos, gyvenimo kokybė labai pablogėja. Dar daugiau, kai tik pasireiškia motori-

nės komplikacijos, šių pacientų priežiūros išlaidos reikšmingai padidėja.

Keturiuose klinikiniuose tyrimuose, kuriuose tirta ankstyvos stadijos Parkinsono liga, įrodyta, kad, skiriant pradinį gydymą pramipeksoliu (CALM-PD tyrimas), ropinioliu (056 tyrimas), pergolidu (PELMOPET tyrimas) ar karbegolinu (PKDS0009 tyrimas), diskinezijos pasireiškė vėliau, lyginant su pacientais, kuriems skirtas pradinis gydymas levodopa. „Kaip šie preparatai atitolina diskinezijas, nėra aišku, – pakomentavo prof. H. V. Shapira. – Dopamino agonistai gali atitolinti motorinių komplikacijų pradžią, bet negali nuo jų apsaugoti.“ Kai tik pradedamas skirti gydymas levodopa, gydymas dopamino agonistais laikui iki motorinių komplikacijų pradžios neturi įtakos. Nors kai kas teigia, kad motorinės komplikacijos atitolinamos unifikuotos Parkinsono ligos vertinimo skalės (UPDRS) motorinės skalės balų sąskaita, bet po ketverių metų CALM-PD tyrime motorinės skalės balai buvo geresni, lyginant su pradine verte skiriant tiek pramipeksolį, tiek levodopą, o gyvenimo kokybė buvo panaši abiejose grupėse.

DOPAMINO AGONISTŲ NEUROPROTEKCINIS POVEIKIS: KLINIKINIAI ĮRODYMAI

Remiantis *in vitro* bei *in vivo* tyrimų rezultatais, neuroprotekcija (apsaugojimas nuo neuronų žūties) arba neuronų funkcijos grąžinimas gali būti dopamino agonistų poveikio rezultatas (lentelė).

Visgi ne visi dopamino agonistai veikia vienodai, teigia prof. H. V. Shapira. Kai kurie agonistai yra antioksidantai (ropiniolis, karbegolinas), kiti slopina apoptozę (pramipeksolis, karbegolinas). Pramipeksolis gali veikti nepriklausomai nuo dopamino receptorių.

Nors surinkta daug eksperimentinių darbų rezultatų, prof. H. V. Shapira pabrėžė, kad nėra vienareikšmių įrodymų, kad vaistas veikia neuroprotektiškai ar grąžina neuronų funkciją sergant Parkinsono liga. Sunku kliniškai atskirti neuroprotekcinį ir simptominių dopamino agonistų

Lentelė. Neuroprotekcinis dopamino agonistų poveikis.

<p><i>In vitro:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sumažina neuronų žuvimą facialinės ir spiralinės aksotomijos modeliuose. • Apsaugo neuronų kultūras nuo MPP+, rotenono ir dopamino. • Apsaugo nedopaminergines ląsteles. • Apsaugo dopaminergines ląsteles esant dopamino blokatoriams. • Apsaugo nuo alfa-sinukleino toksinio poveikio.
<p><i>In vivo:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sumažina pelių, gydomų MPTP, juodosios medžiagos ląstelių žuvimą. • Sumažina pelių, kurioms suleista 6-OHDA, laisvųjų radikalų išskyrimą. • Apsaugo mažųjų beždžionių, gydomų MPTP, juodosios medžiagos neuronus nuo žūties. • Apsaugo beždžionių juodąją medžiagą nuo MPTP toksinio poveikio (pramipeksolis).

MPP+ – 1-metil-4-fenilpiridinas; MPTP – N-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridinas; 6-OHDA – 6-hidroksidopaminas.

poveikį. Vaizdiniai SPECT (vieno fotono emisijos kompiuterinė tomografija) ir PET (pozitronų emisijos tomografijos) tyrimai, kuriais galima stebėti dopamino pernešėjų tankio mažėjimą, gali suteikti reikalingos informacijos. Ropinirolio (REAL-PET) ir pramipeksolio (CALM-PD [¹²³I]-CIT SPECT) tyrimai, kuriuose šie agonistai lyginami su levodopa gydant ankstyvas ligos stadijas, parodė, kad vaizdinis signalas, skiriant dopamino agonistus, mažėja lėčiau nei skiriant levodopą. Nors tai galėtų būti dėl neuroprotekcijos, prof. H. V. Shapira teigė, kad tai galėtų būti stebima ir dėl toksinio levodopos poveikio arba dėl vaizdo signalo iškraipymo, atsiradusio dėl vaistų poveikio. Preliminarūs Jennings ir kt. rezultatai nepatvirtina trumpalaikio pramipeksolio ar levodopos poveikio vizualizuojant dopamino pernešėjus (dryžuotojo kūno [¹²³I]-CIT SPECT su naudojimas).

Apibendrinamas prof. H. V. Shapira paaiškino šiuo metu vykstančio dvigubai koduoto placebo kontroliuojamo tyrimo, vertinančio ligos eigą modifikuojančio pradinio bei vėlyvo gydymo pramipeksoliu reikšmę gydant ankstyvą Parkinsono ligą, modelį. Ketinama penkiolikai mėnesių įtraukti 500 pacientų, kuriems Parkinsono liga anksčiau nebuvo gydyta. Tyrimą sudarys dvi fazės: pirmoje fazėje atsitiktinai bus paskirtas arba placebo, arba pramipeksolis, dozės didinant iki 1,5 mg per dieną (devynis mėnesius); antroje fazėje visiems pacientams bus skiriama 1,5 mg pramipeksolio per dieną (šešis mėnesius). Jei bus kliniškai reikalinga, gydymas gali būti pakeistas bet kada nuo šešto iki devinto mėnesio I fazės metu. Pagrindinis šio tyrimo siekiamasis rodiklis bus UPDRS I, II ir III dalių baltų pokytis po 15 mėnesių. 150 pacientų SPECT metodu bus įvertintas dryžuotojo kūno dopamino receptorių tankis.

DOPAMINO AGONISTAI: PANACĖJA AR TROJOS ARKLYS

Dopamino agonistų nauda, gydant Parkinsono ligą, yra plačiai pripažįstama, bet, prieš apsisprendžiant dėl gydymo taktikos, reikia įvertinti galimus nepageidaujamus reiškinis, teigia dr. J. M. Miyasaki.

Cituodama Kanados vaistų monografijų duomenis, ji pastebėjo, kad galūnių patinimas, sukeltas ergo kilmės dopamino agonistų, pavyzdžiui, pergolido (7%), taip pat stebimas skiriant pramipeksolį (5%) ir ropinirolį (13%). Pacientams, kuriems pasireiškia bendras kūno (2% skiriant pergolidą) ar veido patinimas (iki 1% skiriant pergolidą ar ropinirolį), dažniausiai reikia nutraukti gydymą šiuo preparatu. Miego sutrikimus, kurie yra sudėtinė Parkinsono ligos dalis, reikėtų įvertinti Epworth miego skale gydymo pradžioje, skiriant palaikomąją agonistų dozę bei pakeitus dozę. Retais atvejais stebėtas su dopamino agonistais susijęs mieguistumas dieną.

Ergo kilmės dopamino agonistų skyrimas buvo siejamas su retroperitonine ir plaučių fibroze. Pacientams, kuriems penkerius metus buvo skiriamas pergolidas arba karbegolinas, buvo nustatytas vožtuvų nepakankamumas, rodantis širdies vožtuvų fibrozę. Net ir skiriant ne ergo kilmės dopamino agonistus, gali pasireikšti ankstyvųjų požymių (didesnis mitralinio vožtuvo dengimo plotas). Vožtuvų pažeidimo rizika didėja ilgiau skiriant pergolidą (suminė dozė 4,566 ± 2,700 mg 0–2 vožtuvo nepakankamumo laipsnis; suminė dozė 6,498 ± 2,624 mg 3–4 vožtuvo nepakankamumo laipsnis) ir tampa kliniškai reikšminga po šešių mėnesių vartojant 3 mg pergolido per dieną. Dr. J. M. Miyasaki rekomenduoja „riboti kasdienę dozę, riboti suminę dozę skiriant preparatą iki penkerių metų ir kasmet ar kas pusę metų užrašyti EKG“, taip pat ir skiriant ne ergo kilmės dopamino agonistus.

IMPULSŲ KONTROLĖS SUTRIKIMAI

Liguistas potraukis lošti, apsipirkinėti, hiperseksualumas, priepuolinis persivalgymas ir įkyrumai – taip apibūdinami impulsų kontrolės sutrikimai (IKS). Normaliomis sąlygomis egzistuoja pusiausvyra tarp vidinės kontrolės ir impulsyvumo. Dr. J. M. Miyasaki teigia: „Mūsų pacientai iš pradžių save kontroliuoja net per daug, bet, pradėjus gydymą, dalis jų tampa visiškai priklausomi nuo savo įpročių.“ Vykdomi tyrimai, kuriais siekiama nustatyti ryšį tarp medikamentų ir šių simptomų.

Koks yra IKS dažnis, nėra žinoma. Tyrimų duomenimis, IKS dažnis svyruoja apie 6%, bet, remiantis kai ku-

riais tyrėjais, jų gali pasireikšti iki 20% sergančiųjų. Manoma, kad rizika didėja skiriant dopamino agonistus, bet kuris receptorių potipis atsakingas už šiuos reiškinius nėra žinoma. Dr. J. M. Miyasaki paaiškino, kad, sergant Parkinsono liga, „bet kokios dopamino agonistų dozės gali sukelti šiuos elgesio sutrikimus, o tai kalbėtų apie asmenybės polinkį tokiems sutrikimams; sergant neramių kojų sindromu yra nustatytas dozės-atsako ryšys“. Impulsyvume dalyvauja ventromedialinė prefrontalinė žievė, kurios veikla yra sutrikusi sergant Parkinsono liga. Taip pat svarbus *nucleus accumbens*, juostinio vingio ir migdolinių kūnų pa-

žeidimas. Polinkis IKS stebėtas tiriant impulsyvias žiurkes (linkusias į priklausomybę nuo kokaino) bei nuo kokaino priklausomus paauglius. Rekomenduojama beveik kiekvieno vizito metu paklausti paciento, jo sutuoktinio ar globėjo apie lošimo, lytinės funkcijos, apsipirkimo, valgymo ar hobio pasikeitimus.

Dopamino agonistų poveikis yra reikšmingas, taip pat reikšmingi jo nepageidaujami reiškiniai. Visgi dauguma pacientų, kuriems nenustatytas kognityvinės funkcijos blogėjimas, nesuserga IKS, o 80–90% pacientų niekada nepatiria nepageidaujamų reiškinių.