

Pramipeksolis gydant Parkinsono ligą: nauji duomenys

Straipsnio, publikuoto *Expert Rev Neurotherapeutics* 2005; 5(5): 581–6, apžvalga

Parkinsono liga yra progresuojanti neurodegeneracinė būklė, apibūdinama dopaminerginės sistemos deficitu juodojoje medžiagoje (*substantia nigra*). Šia liga sergantys pacientai dažniausiai gydomi dopamino preparatais: dopamino prekursoriumi levodopa arba sintetiniais dopamino agonistais. Ilgiau pavartojus levodopą, kuri vis dar tebėra laikoma Parkinsono ligos gydymo „auksiniu standartu“, būdingas šalutinis poveikis – sukeliama motorikos fliktuacijos ir diskinezijos. Todėl rekomenduojama jaunesniems kaip 70 metų amžiaus pacientams terapiją pradėti dopamino agonistais, siekiant prailginti terapijos laiką iki motorikos komplikacijų atsiradimo. Vyresniems nei 70 metų amžiaus pacientams gydymas pradamas nuo levodopos preparatų. Ligai progresuojant, medikamentai pradami derinti, dažniausiai įtraukiant levodopą, dopamino agonistus ir COMT inhibitorius.

Pramipeksolis yra neergotinis dopamino agonistas, kurio veiksmingumas ir saugumas, gydant Parkinsono ligą, yra įrodytas, tiek skiriant jį pradinėse ligos stadijose, tiek ir esant pažengusiai ligai. Keturi didelio masto randomizuoti placebo kontroliuojami moksliniai tyrimai įrodė pramipeksolio efektyvumą vartojant jį kartu su levodopa / karbidopa, gydant pacientus, sergančius pažengusia Parkinsono liga. Tyrimai rodo, jog gydymas pramipeksoliu, derinant jį su levodopa, labai pagerino motorinę funkciją ir kasdienę ligonių veiklą. Pramipeksolio efektas buvo daug pranašesnis už placebo efektą ir nemažesnis ar net didesnis lyginant su bromokriptinu. Efektyvumo rodikliais tyrimuose laikomi pokyčiai UPDRS II ir III skalėse. Pagal vienus tyrimus, naudojant UPDRS II skalę, pramipeksoliu gydoma grupė pagerėjo nuo 12,3 iki 8 balų tyrimo eigos metu, trukusiu 32 savaites, lyginant su 13,6 iki 11,8 balo placebo grupėje ($p < 0,001$). Naudojant UPDRS III skalę, pacientai pramipeksolio grupėje pagerėjo nuo 27,5 iki 17,2 balo, lyginant su 29,8 iki 25,3 balo placebo grupėje ($p < 0,001$). Taip pat buvo analizuojami 256 pacientų, dalyvavusių atvirame tęstiniame tyrime, trukusiame iki 57 mėn., rezultatai. Nustatytas palaipsnis pramipeksolio sukeliama teigiamo efekto mažėjimas, tikėtina dėl ligos progresavimo. Tai buvo pirmasis tyrimas, įrodantis ilgalaikį pramipeksolio efektyvumą sergant pažengusia Parkinsono liga.

Siekiant iširti pramipeksolio efektyvumą gydant pradinę ligos stadiją pacientus, buvo atliekamas CALM-PD (*Comparison of the Agonist pramipexole with Levodopa*

on Motor complications of Parkinson's Disease) mokslinis tyrimas. Dvejų metų darbai įrodė, jog pramipeksolis sukėlė daug mažiau motorikos sutrikimų nei placebo (22% lyginant su 51%). Ketverius metus besitęsiantys CALM-PD tyrimai lygino 301 Parkinsono liga sergantį pacientą, kurie buvo padalinti į dvi tiriamąsias grupes: arba gauti 0,5 mg pramipeksolio dihidrochlorido tris kartus per dieną su levodopa placebo, arba 100/25 levodopos / karbidopos tris kartus per dieną su pramipeksolio placebo. Gydymas pramipeksoliu pasireiškė daug mažesne diskinezijų rizika (24,5% lyginant su 54%, $p < 0,001$) ir „nusitrynimo“ (*wearing-off*) rizika (47% lyginant su 62,7%, $p = 0,02$). Ligonio būklės pagerėjimas per keturiasdešimt aštuonių mėnesių tyrimą, objektyvizuojant UPDRS skale, buvo ryškesnis levodopos grupėje nei pramipeksolio grupėje ($2 \pm 15,4$ lyginant su $-3,2 \pm 17,3$ balo, $p = 0,03$), o mieguistumas ir kojų edemos dažnesni pramipeksolio grupėje (atitinkamai 36,4% lyginant su 21,3%, $p = 0,05$ ir 42,4% lyginant su 14,7%, $p < 0,001$). Klausimynai gyvenimo kokybei įvertinti neparodė didelių skirtumų tarp šių dviejų grupių. Mokslinio darbo autorių nuomone, tiek levodopa, tiek pramipeksolis tinka pradinėms Parkinsono ligos stadijoms gydyti. Įdomu tai, jog šio darbo subanalizė parodė, kad motorinės komplikacijos, susijusios su pirmų ketverių metų terapija, neturėjo reikšmingo neigiamą efektą gyvenimo kokybei. Pažymėtina, kad, nors pramipeksolis atitolina diskinezijų atsiradimą, jo poveikis gyvenimo kokybei yra mažesnis nei tikėtina, o teigiamas šio medikamento poveikis pasiekiamas mažesnio klinikinio efektyvumo sąskaita lyginant su levodopa, dažnesniais šalutiniais reiškiniais ir didesne kaina. Tikėtinas neuroprotekcinis pramipeksolio poveikis dar turi būti įrodytas tyrimais.

Nors yra duomenų, kad pramipeksolis gali turėti anti-depresinių savybių, tačiau, vertinant atliktus mokslinius tyrimus, dar nėra visiškai aišku, ar antidepresinis efektas yra unikali vaisto savybė, ar tai antrinis atsakas į paciento motorikos funkcijų pagerėjimą. Tam nustatyti reikalingi papildomi tyrimai.

Plataus Europinio tyrimo duomenys leido teigti, kad pramipeksolis gali turėti ir specifinių antitremorinių savybių (teigiamas poveikis į ramybės tremorą). Tačiau neseniai atliktas nedidelis randomizuotas, dvigubai koduotas, paralelinis, palyginamasis 30 pacientų, sergančių Parkinsono liga, 3 mėnesių mokslinis tyrimas, lyginantis prami-

peksolio, pergolido ir placebo antitremorinį efektą, nenustatė ryškaus skirtumo tarp lyginamųjų grupių. Reikalingi išsamesni tyrimai, lyginantys skirtingų dopamino agonistų antitremorinį efektyvumą.

Pastebėjus, kad ergotinis dopamino agonistas pergolidas gali sukelti restrikcinę širdies vožtuvų ligą, klinicistai susirūpino. Iki šiol nėra jokių duomenų, kad restrikcinę širdies vožtuvų ligą galėtų sukelti neergotiniai dopamino agonistai, tarp jų pramipeksolis. Nustačius širdies vožtuvų pakitimus, gydant dopamino agonistais, rekomenduojama gydymą pergolidu keisti į gydymą neergotiniu dopamino agonistu (pramipeksoliu).

Nors pramipeksolis iš esmės yra saugus ir gerai toleruojamas medikamentas, žmonėms, sergantiems Parkinsono liga su trumpa ligos anamneze, taikyti šį medikamen-

tą reikėtų labai atsargiai – jiems gali pasireikšti staigūs miego priepuoliai, neretai kojų edema, gali išsivystyti diskinezijos ir vizualinės haliucinacijos. Todėl, įvertinant medikamento kainą, efektyvumą ir paciento gyvenimo kokybę, galima teigti, kad pramipeksolis yra vertingas medikamentas gydant pažengusią Parkinsono ligą; jo galutinis vaidmuo pradiniam Parkinsono ligos gydymui dar turi būti nustatytas.

Numatoma, kad jau po penkerių metų turėtų būti sukaupta pakankamai duomenų, kad galima būtų pasakyti, ar ankstyvų Parkinsono ligos stadijų gydymas pramipeksolio monoterapija esminiai pagerina gyvenimo kokybę, ar, atsižvelgiant į jo kainą, jis yra pakankamai efektyvus lyginant jį su levodopa, ar pramipeksolis turi neuroprotekcinį savybių.