

Pramipeksol — zastosowanie w leczeniu choroby Parkinsona

Monika Rudzińska-Bar

Katedra i Klinika Neurologii Wydziału Lekarskiego w Katowicach Śląskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Pramipeksol należy do grupy nieergotaminowych agonistów receptorów dopaminy D2, D3 i D4. Lek w minimalnym stopniu jest metabolizowany w wątrobie i w postaci niezmięnionej wydalany przez nerki, co powoduje, że nie wchodzi w interakcje z lekami metabolizowanymi w wątrobie i jest zalecany u pacjentów ze schorzeniami wątroby przyjmujących takie leki (np. doustne antykoagulanty). Pramipeksol można podawać w dawkach podzielonych 3 razy/dobę, ale stosowanie formy leku o przedłużonym uwalnianiu jest wygodniejsze w dawkowaniu, łatwiejsze do aplikacji dla pacjenta oraz charakteryzuje się stałym i stabilnym stężeniem we krwi. Niezależnie od stadium choroby można z dnia na dzień i nie zmieniając dawki, zmienić postać IR pramipeksolu na postać SR. Wnioski z badań typu *evidence-based medicine* wskazują, że pramipeksol o standardowym uwalnianiu (IR) oraz o przedłużonym uwalnianiu (ER) jest skuteczny w monoterapii objawów ruchowych we wczesnym okresie choroby Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*), w ograniczaniu objawów ruchowych PD w terapii dodanej do lewodopy, prewencji i opóźnieniu występowania fluktuacji ruchowych i dyskinez. Wprowadzenie do leczenia pramipeksolu jest rekomendowane w zaawansowanym okresie PD u pacjentów z efektem końca dawki, nieprzewidywalnymi stanami *on-off*, a także dyskinezami szczytu dawki, przy jednoczesnym zmniejszeniu dawki lewodopy. Pramipeksol cechuje również dodatkową korzyść dla pacjenta — efekt przeciwdepresyjny, który jest możliwy dzięki wiązaniu pramipeksolu z receptorami D3 w układzie limbicznym. Podsumowując, pramipeksol jest lekiem o udokumentowanej

skuteczności zarówno we wczesnym, jak i zaawansowanym stadium PD ze szczególną rekomendacją dla chorych z towarzyszącą depresją, apatią oraz schorzeniami wątroby.

Polski Przegląd Neurologiczny 2017; 13 (4): 213–219

Słowa kluczowe: choroba Parkinsona, pramipeksol, leczenie

Wprowadzenie

Agoniści dopaminy są grupą leków coraz częściej stosowaną w leczeniu choroby Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*) — zarówno w terapii dodanej do lewodopy w zaawansowanym okresie PD. W tabeli 1 zestawiono cechy agonistów dopaminy, które spowodowały, że są grupą leków tak szeroko stosowanych w leczeniu PD.

Farmakodynamika, farmakokinetyka oraz bezpieczeństwo stosowania pramipeksolu

Pramipeksol należy do nieergotaminowych agonistów dopaminy. Jest agonistą receptorów dopaminowych D2, D3 i D4 (z największym powinowactwem do receptora D3); nie wykazuje powinowactwa do receptorów serotoninowych ani noradrenergicznych. Wchłania się szybko i całkowicie po podaniu doustnym, w minimalnym stopniu jest metabolizowany w wątrobie i w postaci niezmięnionej wydalany przez nerki. Powoduje to, że nie wchodzi on w interakcje z lekami metabolizowanymi w wątrobie. Dlatego jest zalecany u pacjentów ze schorzeniami wątroby przyjmujących leki metabolizowane w wątrobie (np. doustne antykoagulanty), a także u chorych przyjmujących leki o dużym potencjale wiązania się z białkami surowicy. Całkowita dostępność biologiczna pramipeksolu wynosi powyżej 90%.

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Monika Rudzińska-Bar
Katedra i Klinika Neurologii
Wydział Lekarski w Katowicach
Śląski Uniwersytet Medyczny
ul. Medyków 14, 40-752 Katowice
tel. 32 789 46 01, faks 32 789 45 45
e-mail: mrudzinska@sum.edu.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2017; 13; 4, 213–219
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
Copyright © 2017 Via Medica

Tabela 1. Cechy agonistów dopaminy

Działają bezpośrednio na receptory, niezależnie od metabolizmu degenerujących się neuronów dopaminergicznych (nie wymagają dodatkowych enzymów, takich jak lewodopa)
Działają na określone typy receptorów (skuteczność v. objawy niepożądane)
Nie konkurują z aminokwasami w absorpcji i transporcie do mózgu
Nie ulegają oksydacji i nie tworzą wolnych rodników
Prawdopodobnie działają neuroprotekcyjnie
Wykazują satysfakcjonujące działanie antyparkinsonowskie w monoterapii i terapii dodanej
Opóźniają wystąpienie fluktuacji ruchowych i dyskinez
Opóźniają włączenie do leczenia lewodopy i umożliwiają stosowanie jej w mniejszych dawkach
Wykazują dłuższy okres półtrwania ($t_{1/2}$), zapewniając stabilną stymulację receptorów
Możliwa jest szybka zamiana jednego agonisty na inny
Można je podawać różnymi drogami — doustnie i przezskórnymi (iniekcje lub plastry)
Wykazują korzystne działania dodatkowe (np. efekt przeciwdepresyjny pramipeksolu)

Maksymalne stężenie leku w osoczu następuje między 1. a 3. godziną po podaniu, a średni okres połowicznej eliminacji ($t_{1/2}$) wynosi od 8 (u osób młodych) do 12 godzin (osoby w podeszłym wieku). Pramipeksol wykazuje kinetykę liniową.

Interakcje pramipeksolu występujące w przypadku stosowania leków o podobnej, nerkowej drodze eliminacji przez nerki, takich jak: amantadyna, cymetydyna, ranitydyna, diltiazem, werapamil, digoksyna, prokainamid, meksyletyna, cisplatyna, zidowudyna, mogą powodować objawy niepożądane lub zwiększenie intensywności działania pramipeksolu. Jeżeli zachodzi konieczność stosowania powyższych leków razem

z pramipeksolem, to konieczne jest zmniejszenie jego dawki. Jednoczesne stosowanie pramipeksolu i leków uspokajających także może prowadzić do wystąpienia objawów niepożądanych. Nie stwierdzono natomiast interakcji lekowych z selegiliną i lewodopą.

Dawkowanie pramipeksolu

Pramipeksol 50 ml/min jest podawany w postaci zasady lub soli. Lek można stosować w dawkach podzielonych (np. 3 ×/d.), ale stosowanie pramipeksolu o przedłużonym uwalnianiu (ER, *extended release*; SR, *slow release*) jest wygodniejsze dla pacjenta i charakteryzuje się stałym, stabilnym jego stężeniem we krwi. Inna postać to tabletki o przyspieszonym uwalnianiu (IR, *immediate release*). Początkowa dawka preparatu jako zasady ER wynosząca 0,26 mg/dobę (w przypadku postaci IR 264 mg/d.) jest co 5–7 dni zwiększana do 0,52 mg/dobę (IR 0,54 mg) w drugim tygodniu, a następnie do 1,05 mg/dobę (IR 1,1 mg) w trzecim tygodniu. W razie potrzeby kolejne zwiększenie dawkowania przeprowadza się o 0,52 mg/dobę co tydzień. Dawka maksymalna tej postaci leku wynosi 3,15 mg/dobę (IR 3,3 mg/d.).

Mimo że zwiększanie dawkowania co tydzień jest dozwolone i rekomendowane przez producenta (tab. 2), to warto wspomnieć, że wydłużenie czasu między zmianą dawki do 2 tygodni pozwala uniknąć niektórych działań niepożądanych, takich jak nudności, wymioty czy nadmierna senność, jak również umożliwi lepszą ocenę chorego pod względem skuteczności określonej dawki. Jeżeli wymienione objawy niepożądane wystąpią podczas zwiększania dawki, to należy ją na pewien czas zmniejszyć do poprzedniej, dobrze tolerowanej dawki.

Wydalanie pramipeksolu zależy od czynności nerek. Pacjenci z klirensiem kreatyniny większym niż 50 ml/min nie wymagają zmniejszenia ani

Tabela 2. Schemat zwiększania dawkowania pramipeksolu — formy o szybkim (IR, *immediate release*) i przedłużonym uwalnianiu (ER, *extended release*)

Czas zwiększania dawki (minimalny)	Dawki zasad i soli	
	Pramipeksol IR	Pramipeksol ER
1. tydzień	0,088 mg (0,125 mg) × 3	0,26 mg (0,375 mg) × 1
2. tydzień	0,18 mg (0,25 mg) × 3	0,52 mg (0,75 mg) × 1
3. tydzień	0,36 mg (0,5 mg) × 3	1,05 mg (1,5 mg) × 1
4. tydzień	0,53 mg (0,18 + 0,35) (0,75 mg) × 3	1,57 mg (2,25 mg) × 1
5. tydzień	0,7 mg (1,0 mg) × 3	2,1 mg (3 mg) × 1
6. tydzień	0,88 mg (1,25 mg) × 3	2,62 mg (3,75 mg) × 1
7. tydzień	1,1 mg (1,5 mg) × 3 (4,5 mg/d.) dawka maks.	3,15 mg (4,5 mg) × 1

dawki dobowej, ani częstotliwości dawkowania leku. W przypadku niewydolności nerek (klirens kreatyniny 20–50 ml/min) rekomendowane jest zmniejszenie dawki dobowej i częstotliwości podawania leku. Wyjściowa dawka dobową pramipeksolu IR powinna być wówczas podzielona na dwie — początkowo IR w postaci zasady 0,088 mg (odpowiednik dla soli 0,125 mg) 2 razy/dobę, bez przekraczania dawki maksymalnej, która w przypadku zasady IR wynosi 1,58 mg/dobę (odpowiednik dla soli 2,25 mg). W przypadku klirensu kreatyniny mniejszego niż 20 ml/min dawka dobową pramipeksolu IR powinna być podawana raz/dobę, przy czym należy rozpoczynać od dawki zasady 0,088 mg/dobę (odpowiednik IR soli 0,125 mg), nie przekraczając maksymalnej dawki dobowej zasady 1,06 mg (odpowiednik IR soli 1,5 mg).

Jeżeli podaje się pramipeksol o przedłużonym uwalnianiu (ER w postaci zasady) u pacjentów z klirens kreatyniny między 30 ml/min a 50 ml/min, to wyjściowa dawka dobową powinna wynosić 0,26 mg stosowane co drugi dzień. Należy zachować ostrożność i przeprowadzić dokładną ocenę odpowiedzi na leczenie oraz tolerancji leku przed zwiększaniem dawki dobowej po pierwszym tygodniu. Jeżeli konieczne jest dalsze zwiększanie dawki dobowej, to należy ją podwyższać o 0,26 mg w odstępach tygodniowych, aż do osiągnięcia maksymalnej dawki dobowej 1,57 pramipeksolu ER w postaci zasady (2,25 mg soli). Leczenia pramipeksolem ER pacjentów z klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min nie jest zalecane ze względu na brak danych na temat stosowania omawianego leku w tej grupie chorych. Pramipeksol należy odstawiać stopniowo, ze względu na niebezpieczeństwo wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego. Okresowe zmniejszenie dawki lub stopniowe odstawianie jest wskazane w przypadku działań niepożądanych, takich jak nadmierna senność, zaburzenia psychiczne bądź hipotonia ortostatyczna, nudności, wymioty, obrzęki kończyn dolnych lub zespół utraty kontroli impulsów, który w przypadku leczenia pramipeksolem występuje częściej w porównaniu z innymi lekami należącymi do grupy agonistów dopaminy.

Skuteczność pramipeksolu

Wyniki przeprowadzonych badań oceny skuteczności pramipeksolu względem placebo — zarówno we wczesnym, jak i zaawansowanym okresie PD — wykazały jego skuteczność w zakresie redukcji nasilenia objawów choroby.

Zestawienie i wyniki wybranych badań pramipeksolu w okresie wczesnym i zaawansowanym PD przedstawiono w tabeli 3 [3, 4, 7–9, 11–16].

Wnioski z analizy kilku badań randomizowanych opartych na zasadach *evidence-based medicine* wskazują, że pramipeksol o standardowym (szybkim) uwalnianiu (IR) oraz przedłużonym uwalnianiu (ER), podobnie jak inne leki z tej grupy (ropinirol, rotigotyna, cabergolina i pergolid), jest skuteczny w monoterapii objawów ruchowych we wczesnym okresie PD, a także ogranicza te objawy w terapii dodanej do lewodopy, w prewencji i opóźnieniu pojawiania się fluktuacji ruchowych i dyskinez [1]. Zgodnie z zaleceniami Europejskiej Federacji Towarzystw Neurologicznych (*European Federation of Neurological Societies*) z 2013 roku [17] wprowadzenie do leczenia agonistów dopaminy przy jednoczesnym zmniejszeniu dawki lewodopy jest rekomendowane w zaawansowanym okresie PD, u pacjentów z efektem końca dawki, nieprzewidywalnymi stanami *on-off*, jak również dyskinezami szczytu dawki. Dodatkowa dawka agonisty wieczorem może być skuteczna w leczeniu wczesnoporannej dystonii. W badaniu CALM-PD (*Comparison of the Agonist Pramipexol versus Levodopa on Motor Complications of Parkinson's Disease*), do którego zrekrutowano 301 chorych we wczesnym okresie PD, przeprowadzono jedną z najdłuższych obserwacji w tej grupie chorych [18]. Obserwacja trwała 4 lata, a następnie przez kolejne 2 lata pacjenci uczestniczyli w fazie otwartej badania. W badaniu tym porównywano skuteczność monoterapii pramipeksolem (1,5 mg/d.) i lewodopy (300 mg/d.), określając czas pojawienia się fluktuacji ruchowych oraz efekt terapeutyczny oceniany jako zmiana punktacji w *Unified Parkinson Disease Rating Scale* (UPDRS). Monoterapię pramipeksolem, skutecznie kontrolującą objawy ruchowe i niewymagającą suplementacji lewodopą, kontynuowano u 47% chorych po 2 latach leczenia, a u 28% — po 4 latach obserwacji. Po 4 latach 72% chorych wymagało suplementacji lewodopą. W grupie początkowo leczonej pramipeksolem (w średniej dawce 2,78 mg/d.) dodana średnia dawka lewodopy była 2-krotnie mniejsza (434 mg/d.) niż dawka w grupie chorych leczonych od początku lewodopą (702 mg/d.) [2].

Po 2 latach, w grupie leczonej pramipeksolem, u 28% pacjentów rzadziej występowały zespół *wearing off*, dyskinezy i fluktuacje ruchowe niż w grupie leczonej lewodopą (51%). Podobne wyniki uzyskano po 4 i 6 latach obserwacji. U pacjentów, u których rozpoczęto leczenie pramipeksolem

Tabela 3. Badania randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, dotyczące oceny skuteczności leczenia pramipeksolem objawów ruchowych choroby Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*) (opracowano na podstawie [3, 4, 7–9, 11–16])

Badanie/ /rok	Liczba pacjentów, czas badania	Schematy leczenia	Wyniki badania	Punkty końcowej oceny badania
Hubble i wsp. 1995 [11]	n = 56 8 tyg.	Pramipeksol w dawce do 4,5 mg/d. v. placebo	W grupie leczonej pramipeksolem v. placebo poprawa zamienna statystycznie w zakresie UPDRS ADL, ale w UPDRS III nieistotna statystycznie	UPDRS ADL UPDRS III
Shannon i wsp. 1997 [12]	n = 335 31 tyg.	Pramipeksol w dawce do 4,5 mg/d. v. placebo	Istotna statystycznie poprawa w UPDRS ADL i UPDRS III w grupie leczonej pramipeksolem v. placebo	UPDRS ADL UPDRS III
<i>Parkinson Study Group</i> 1997 [13]	n = 264 11 tyg.	Pramipeksol w dawce 1,5, 3,0, 4,5, 6,0 mg/d. v. placebo	W grupie leczonej pramipeksolem poprawa w UPDRS o 20% (5,9–7,0 pkt.) zamienna statystycznie v. placebo (0,9 pkt.)	UPDRS III
<i>Parkinson Study Group</i> 2000 [14]	n = 301 24 mies.	Pramipeksol w dawce 1,5 mg/d., 3,0 mg/d., 4,5 mg/d. v. karbidopa/lewodopa 300 mg/d., 400 mg/d. lub 600 mg/d. w 3 dawkach	W grupie leczonej pramipeksolem rzadziej występowały fluktuacje ruchowe, dyskinezy i <i>wearing off</i> (28%) w porównaniu z grupą leczoną lewodopą. Pacjenci leczeni lewodopą ujawniali większą poprawę w UPDRS w niż leczeni pramipeksolem	Wystąpienie pierwszych fluktuacji ruchowych
Navan i wsp. 2003 [15]	n = 30 3 mies.	Pramipeksol (do 1 mg 3 ×/d.) v. pergolid v. placebo	Brak istotnej różnicy między agonistami	UPDRS III Ocena drżenia
Kieburts i wsp. 2010 [16]	n = 311 12 tyg.	Pramipeksol 0,5 lub 0,75 mg 2 razy/d., 0,5 mg 3 razy/d. v. placebo	Obniżenie punktacji w UPDRS (I–III) w grupie chorych leczonych pramipeksolem o –4,7 pkt. (dawka 0,75 mg × 2) i o –4,4 pkt. (0,5 mg × 3) w porównaniu z grupą przyjmującą placebo Ocena jakości życia za pomocą <i>Parkinson's Disease Questionnaire-39</i> — znacząca poprawa tylko w grupach leczonych 1,5 mg/d. pramipeksolu	UPDRS I–III
Hauser i wsp. 2010 [9]	n = 259 18 tyg.	Pramipeksol ER, pramipeksol IR v. placebo	Zmniejszenie objawów ruchowych w UPDRS II i III po 18 tyg. leczenia uzyskano w grupie przyjmującej placebo o –2,7 pkt. (SD ± 1,3), w grupie leczonej pramipeksolem ER –7,4 pkt. (± 1,1) oraz leczonej pramipeksolem IR –7,5 pkt. (± 1,1)	Dodanie lewodopy UPDRS
Rascol i wsp. 2010 [8]	n = 156 11–13 tyg.	Pramipeksol ER i IR W ciągu nocy losowo zmieniono terapię pramipek- solem IR na postać ER (n = 104) lub nadal IR (n = 54) bez zmiany dawki	U > 80% chorych zmieniono postać leku bez konieczności zmiany i dostosowania dawki. Nie wykazano istotnej różnicy między grupami leczonymi pramipeksolem ER lub IR w UPDRS oraz CGI/PGI, a także potwierdzono dobrą tolerancję leku	UPDRS II–III CGI/PGI
Poewe i wsp. 2011 [7]	n = 539 33 tyg.	Pramipeksol ER v. pramipeksol IR v. placebo	Wykazano skuteczność obu postaci leku względem placebo, taką samą siłą działania (obniżenie punktacji w UPDRS II + III dla pramipeksolu ER –8,2 i pramipeksolu IR –8,7) i dobrą tolerancję leku	UPDRS II UPDRS III EQ-5D PDQ-39
Möller i wsp. 2005 [3]	n = 363 24 tyg.	Pramipeksol v. placebo jako terapia dodana do lewodopy u chorych z zaawansowaną PD	Istotna poprawa objawów ruchowych u chorych leczonych pramipeksolem v. placebo zarówno w UPDRS II (–4,2 v. –1,8 pkt.), jak i UPDRS III (–10,3 v. –4,43 pkt.). W ocenie fluktuacji ruchowych u chorych leczonych pramipeksolem wykazano również istotne statystycznie skrócenie czasu <i>off</i> o średnio –2,5 h v. 10 min w grupie przyjmującej placebo. Ocena fluktuacji ruchowych wg IV części UPDRS dowodła ponownie lepszego działania pramipeksolu v. placebo (obniżenie, odpowiednio, o 1,1 v. 0,5 pkt.)	UPDRS ADL UPDRS III UPDRS IV Skrócenie czasu <i>off Parkinson's Diskinesia Rating Scale</i>
Poewe i wsp. 2007 [4]	n = 506 6 mies.	Pramipeksol (maks. dawka 4,5 mg/d.) v. rotigotyna (maks. dawka 16 mg/d.) v. placebo u chorych z zaawansowaną PD z fluktuacjami ruchowymi <i>wearing-off</i> leczonych lewodopą	Chorzy leczeni pramipeksolem i rotigotyną wykazali istotne statystycznie skrócenie czasu <i>off</i> w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (odpowiednio –2,8 h v. –2,5 h v. –0,9 h)	UPDRS ADL UPDRS III Skrócenie czasu <i>off</i>

ER (*extended release*) — o przedłużonym uwalnianiu; IR (*immediate release*) — o przyspieszonym uwalnianiu; UPDRS — *Unified Parkinson Disease Rating Scale*; ADL — *Activities of Daily Living*; SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe; SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe; CGI/PGI — *Clinical Global Impressions (Scale)/Clinical Global Impression*

w monoterapii, rzadziej po 4 latach obserwowano fluktuacje ruchowe (dyskinezy i *wearing-off*) niż w grupie leczonej lewodopą (odpowiednio 52% v. 74%). Pramipeksol znacząco ograniczał występowanie zarówno dyskinez, które obserwowano po 4 latach u 24,5% chorych w tej grupie, w porównaniu z 54% w grupie leczonej lewodopą, jak i zespołów *wearing-off* (odpowiednio 47% v. 62,7%). Po 6 latach obserwacji u 222 chorych, z 301 zrekrutowanych do badania CALM-PD, zaburzenia ruchowe obserwowano u 68,4% chorych w grupie początkowo leczonej lewodopą w porównaniu z 50,0% w grupie leczonej pramipeksolem ($p = 0,002$). W tym samym okresie *wearing-off* występował u 58,8%, a dyskinezy ruchowe u 36,8% w grupie pierwotnie leczonej lewodopą, w porównaniu z grupą poddaną początkowo monoterapii pramipeksolem, w której odsetki były znacznie niższe i wynosiły, odpowiednio, 44% i 20,4% ($p < 0,01$).

Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D, przeprowadzona u 301 chorych biorących udział w badaniu CALM-PD, wykazała poprawę po 6 miesiącach leczenia, a następnie stopniowe pogorszenie od 2. do 4. roku terapii. Interesującym wynikiem powyższego badania jest stwierdzenie, że jakość życia oceniana w 3. i 4. roku leczenia była znacznie gorsza u chorych leczonych lewodopą niż u chorych leczonych pramipeksolem. Prawdopodobnie różnica ta wiąże się z pozytywnym wpływem pramipeksolu na objawy pozaruchowe PD. Poprawa kliniczna oceniana w UPDRS po 23,5 miesiącu leczenia była jednak znacznie większa u chorych leczonych od początku lewodopą niż w grupie leczonej pramipeksolem (odpowiednio 9,5 v. 4,5 pkt.; $p < 0,001$). Potwierdziły to wyniki innych badań, w których porównywano efekty leczenia agonistami dopaminy i lewodopą.

Wielu autorów potwierdziło skuteczność podawania pramipeksolu w zaawansowanej PD. Moller i wsp. [3] oceniali skuteczność terapii pramipeksolem dodanej do lewodopy w porównaniu z placebo u 363 pacjentów z zaawansowaną PD i fluktuacjami ruchowymi. Po 24 tygodniach obserwacji wykazano istotne zmniejszenie się objawów ruchowych, a tym samym poprawę u chorych leczonych pramipeksolem oraz lewodopą w porównaniu ze stosowaniem placebo z lewodopą, zarówno w UPDRS II (-4,2 v. -1,8), jak i UPDRS III (-10,3 v. -4,43). W ocenie fluktuacji ruchowych u chorych leczonych pramipeksolem i lewodopą udokumentowano również istotne

statystycznie skrócenie czasu trwania *off* — średnio o 2,5 godziny — który w grupie przyjmującej placebo wynosił zaledwie 10 minut. Ocena fluktuacji ruchowych w IV części UPDRS wykazała skuteczniejsze działanie pramipeksolu i lewodopy w porównaniu z placebo i lewodopą (odpowiednio redukcja o 1,1 v. 0,5 pkt.).

W kolejnym badaniu, obejmującym 506 chorych z zaawansowaną PD, fluktuacjami ruchowymi i pojawiającymi się w ciągu dnia stanami *off* o sumarycznym czasie ponad 2,5 godziny, Poewe i wsp. [4] również wykazali skuteczność pramipeksolu w skracaniu czasu *off* i fluktuacji ruchowych. Chorzy leczeni pramipeksolem i lewodopą wykazywali istotne statystycznie skrócenie czasu *off* w porównaniu z grupą chorych, którym podawano placebo i lewodopę (odpowiednio -2,8 h v. -0,9 h) [4].

Inne korzyści wynikające ze stosowania pramipeksolu

Pramipeksol wywołuje efekt przeciwdepresyjny dzięki wiązaniu się z receptorami D3 w układzie limbicznym. Przeciwdepresyjne działanie tego leku udokumentowano w wielu niezależnych badaniach klinicznych [19–22]. Z tego powodu pramipeksol jest rekomendowany u chorych z PD z obniżeniem nastroju lub apatią.

Jakkolwiek w wielu badaniach krótko- i długoterminowych przeprowadzonych w zaawansowanej PD wykazano, że terapia pramipeksolem poprawia stan motoryczny chorych ocenianych za pomocą UPDRS, istotnie skracając czas trwania stanów *off* w ciągu dnia oraz wydłużając czas *on* bez uciążliwych dyskinez, to nadal nie potwierdzono jego potencjalnego efektu neuroprotekcijnego, który opóźniałby progresję choroby. Dotyczy to wszystkich agonistów dopaminy. Jednym z badań, którego celem była ocena ewentualnego neuroprotekcijnego efektu pramipeksolu, było badanie PROUD (*Pramipexole On Underlying Disease*), przeprowadzone u 535 chorych we wczesnym okresie PD. Jednak wyniki nie potwierdziły neuroprotekcijnego działania pramipeksolu. W badaniu tym nie wykazano istotnej statystycznie różnicy zarówno w odniesieniu do parametrów klinicznych (UPDRS), jak badań neuroobrazowych (SPECT, *single-photon emission computed tomography*) [5].

Pramipeksol IR a pramipeksol ER

Od kilku lat wielką nadzieją na spowolnienie progresji choroby jest stała stymulacja dopaminergiczna,

którą można uzyskać między innymi, stosując agonistów dopaminy o przedłużonym uwalnianiu (ER). Wykazują one taką samą skuteczność terapeutyczną jak preparaty o szybkim uwalnianiu (IR), co udokumentowano w wielu badaniach. Hauser i wsp. [6] opublikowali wyniki badania 259 chorych we wczesnym okresie PD służącego ocenie skuteczności pramipeksolu ER w porównaniu z IR, w porównaniu z placebo. Dodanie lewodopy było dozwolone jako terapia ratunkowa w celu ograniczenia objawów ruchowych. W grupie przyjmującej placebo dodania lewodopy wymagało 14% chorych, natomiast w grupie leczonej pramipeksolem ER lub IR wprowadzenia lewodopy potrzebowało, odpowiednio, jedynie 2,9% i 1,0% chorych. W grupach leczonych pramipeksolem ER i IR uzyskano zmniejszenie objawów ruchowych w UPDRS o średnio –7,5 punktu — znamienne więcej niż w grupie przyjmującej placebo (o –2,7 pkt.).

W badaniu z udziałem 539 chorych we wczesnym okresie PD określano skuteczność pramipeksolu ER w porównaniu z IR i placebo [7]. Wykazano skuteczność obu postaci leku względem placebo z taką samą siłą działania (redukcja punktacji w UPDRS II + III dla ER –8,2 i dla IR –8,7) oraz dobrą tolerancję leku. Podobny wynik uzyskali Rascola i wsp. [8] w badaniu trwającym 11–13 tygodni, do którego zakwalifikowano chorych we wczesnym okresie PD, leczonych pramipeksolem IR w monoterapii lub terapii dodanej z lewodopą. W ciągu nocy losowo zmieniono terapię pramipeksolem IR na postać ER bez zmiany dawki. Nie stwierdzono istotnej różnicy u chorych leczonych ER lub IR, potwierdzając jednocześnie dobrą tolerancję obu postaci leku.

Zarówno badanie Poewe i wsp. [7], jak i Rascola i wsp. [8] było rozszerzone o fazę otwartą, z wielomiesięczną obserwacją, w której wzięło udział, odpowiednio, 368 chorych (ukończyło 291) przez kolejnych 80 tygodni oraz 143 chorych (ukończyło 117) przez kolejne 72 tygodnie. W badaniach tych wykazano skuteczność i dobrą tolerancję postaci ER w długoterminowym leczeniu [9]. Pramipeksol ER był także preferowaną formą terapii w kontekście oceny wygody stosowania, potwierdzoną w ankiecie przez 94,4% chorych. Jedynie 2,7% chorych wybrało pramipeksol IR, a 2,9% nie stwierdzało różnicy w zakresie dogodności stosowania obu form leku [10]. Ponadto, jak wspomniano wyżej, niezależnie od stadium choroby można z dnia na dzień, nie zmieniając dawki, „przejsć” z postaci IR pramipeksolu na postać ER.

Podsumowanie

Pramipeksol jest lekiem o udokumentowanej skuteczności — zarówno we wczesnym, jak i w zaawansowanym stadium PD — ze szczególną rekomendacją dla pacjentów z towarzyszącą depresją lub schorzeniami wątroby.

PIŚMIENNICTWO

1. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al. The movement disorder society evidence-based medicine review update: treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011; 26(Suppl 3): S2–41, doi: [10.1002/mds.23829](https://doi.org/10.1002/mds.23829), indexed in Pubmed: 22021173.
2. Holloway RG, Shoulson I, Fahn S, et al. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol.* 2004; 61(7): 1044–1053, doi: [10.1001/archneur.61.7.1044](https://doi.org/10.1001/archneur.61.7.1044), indexed in Pubmed: 15262734.
3. Möller JC, Oertel WH, Köster J, et al. Long-term efficacy and safety of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results from a European multicenter trial. *Mov Disord.* 2005; 20(5): 602–610, doi: [10.1002/mds.20397](https://doi.org/10.1002/mds.20397), indexed in Pubmed: 15726540.
4. Poewe WH, Rascol O, Quinn N, et al. SP 515 Investigators. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2007; 6(6): 513–520, doi: [10.1016/S1474-4422\(07\)70108-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70108-4), indexed in Pubmed: 17509486.
5. Schapira AHV, McDermott MP, Barone P, et al. Pramipexole in patients with early Parkinson's disease (PROUD): a randomised delayed-start trial. *Lancet Neurol.* 2013; 12(8): 747–755, doi: [10.1016/S1474-4422\(13\)70117-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70117-0), indexed in Pubmed: 23726851.
6. Hauser RA, Schapira AHV, Rascol O, et al. Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexole extended release once daily in early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010; 25(15): 2542–2549, doi: [10.1002/mds.23317](https://doi.org/10.1002/mds.23317), indexed in Pubmed: 20669317.
7. Poewe W, Rascol O, Barone P, et al. Pramipexole ER Studies Group. Extended-release pramipexole in early Parkinson disease: a 33-week randomized controlled trial. *Neurology.* 2011; 77(8): 759–766, doi: [10.1212/WNL.0b013e31822affb0](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31822affb0), indexed in Pubmed: 21832218.
8. Rascol O, Barone P, Hauser RA, et al. Pramipexole Switch Study Group. Efficacy, safety, and tolerability of overnight switching from immediate- to once daily extended-release pramipexole in early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010; 25(14): 2326–2332, doi: [10.1002/mds.23262](https://doi.org/10.1002/mds.23262), indexed in Pubmed: 20669265.
9. Hauser RA, Schapira AHV, Barone P, et al. Pramipexole ER Studies Group. Long-term safety and sustained efficacy of extended-release pramipexole in early and advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2014; 21(5): 736–743, doi: [10.1111/ene.12375](https://doi.org/10.1111/ene.12375), indexed in Pubmed: 24834511.
10. Schapira AHV, Barone P, Hauser RA, et al. Pramipexole ER Studies Group. Patient-reported convenience of once-daily versus three-times-daily dosing during long-term studies of pramipexole in early and advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013; 20(1): 50–56, doi: [10.1111/j.1468-1331.2012.03712.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03712.x), indexed in Pubmed: 22537207.
11. Hubble JP, Koller WC, Cutler NR, et al. Pramipexole in patients with early Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 1995; 18(4): 338–347, indexed in Pubmed: 8665547.
12. Shannon KM, Bennett JP, Friedman JH, et al. Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. *Neurology.* 1997; 49(3): 724–728, doi: [10.1212/wnl.49.3.724](https://doi.org/10.1212/wnl.49.3.724), indexed in Pubmed: 9305331.
13. Parkinson Study Group. Safety and efficacy of pramipexole in early Parkinson disease. A randomized dose-ranging study. *Parkinson Study Group. JAMA.* 1997; 278(2): 125–130, doi: [10.1001/jama.278.2.125](https://doi.org/10.1001/jama.278.2.125), indexed in Pubmed: 9214527.
14. Clarke CE, Guttman M, et al. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Parkinson Study Group. JAMA.* 2000; 284(15): 1931–1938, doi: [10.1001/jama.284.15.1931](https://doi.org/10.1001/jama.284.15.1931), indexed in Pubmed: 11035889.
15. Navan P, Findley LJ, Jeffs JAR, et al. Randomized, double-blind, 3-month parallel study of the effects of pramipexole, pergolide, and placebo on Parkinsonian tremor. *Mov Disord.* 2003; 18(11): 1324–1331, doi: [10.1002/mds.10538](https://doi.org/10.1002/mds.10538), indexed in Pubmed: 14639675.
16. Kieburtz K. Parkinson Study Group Pramipexole in early Parkinson's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Mov Disord.* 2011; 26(1): 37–44, doi: [10.1002/mds.23396](https://doi.org/10.1002/mds.23396), indexed in Pubmed: 20925067.

17. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013; 20(1): 5–15, doi: [10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x), indexed in Pubmed: [23279439](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23279439/).
18. Parkinson Study Group CALM Cohort Investigators. Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2009; 66(5): 563–570, doi: [10.1001/archneur.66.1.nct90001](https://doi.org/10.1001/archneur.66.1.nct90001), indexed in Pubmed: [19433655](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19433655/).
19. Barone P, Scarzella L, Marconi R, et al. Depression/Parkinson Italian Study Group. Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicenter parallel-group randomized study. *J Neurol*. 2006; 253(5): 601–607, doi: [10.1007/s00415-006-0067-5](https://doi.org/10.1007/s00415-006-0067-5), indexed in Pubmed: [16607468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16607468/).
20. Lemke MR, Brecht HM, Koester J, et al. Effects of the dopamine agonist pramipexole on depression, anhedonia and motor functioning in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2006; 248(1-2): 266–270, doi: [10.1016/j.jns.2006.05.024](https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.05.024), indexed in Pubmed: [16814808](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16814808/).
21. Barone P, Poewe W, Albrecht S, et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010; 9(6): 573–580, doi: [10.1016/s1474-4422\(10\)70106-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(10)70106-x).
22. Leentjens AFG, Koester J, Fruh B, et al. The effect of pramipexole on mood and motivational symptoms in Parkinson's disease: a meta-analysis of placebo-controlled studies. *Clin Ther*. 2009; 31(1): 89–98, doi: [10.1016/j.clinthera.2009.01.012](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.01.012), indexed in Pubmed: [19243709](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19243709/). Erratum in: *Clin Ther*. 2009 Mar;31(3):677. PubMed PMID: [19243709](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19243709/).