



Powody, dla których warto zastosować pramipeksol w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu

Why should we use pramipexole extended-release tablets?

prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek

Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego, Gdański Uniwersytet Medyczny
Oddział Neurologii, Szpital św. Wojciecha, Podmiot Leczniczy „Copernicus” sp. z o.o. w Gdańsku

Pramipeksol należy do grupy leków określanych jako nieergotaminowi agoniści receptorów dopaminergicznych (DA). Oprócz pramipeksolu dostępne w Polsce preparaty z tej grupy to: ropinirol, piribedil oraz rotygotyna w systemie transdermalnym. Siła poszczególnych leków jest dość podobna, chociaż w niewielu badaniach porównywano je bezpośrednio. Wszystkie działają skutecznie na osiowe objawy choroby Parkinsona (spowolnienie, sztywność, drżenie), po lewodopie nie ma innych silniejszych farmaceutyków niż one. Leki te wprawdzie stanowią grupę terapeutyczną, jednak istotnie różnią się między sobą w wielu aspektach. Stwarza to dogodną możliwość wymiany jednego leku na inny w sytuacji słabszego działania stosowanego dotąd agonisty lub w przypadku działań niepożądanych, a także szczególnych wskazań, przeciwwskazań czy też łączenia z innymi preparatami.

Spośród innych leków z grupy DA pramipeksol wyróżniają:

- profil działania receptorowego (większe powinowactwo do podklas receptorów D_3 , z którymi łączy się siedem razy silniej niż z D_2)
- farmakokinetyka (niewielki metabolizm wątrobowy i wydalanie prawie w całości przez nerki)
- niewielkiego stopnia (ok. 15%) łączenie się z białkami surowicy
- duża dostępność biologiczna (90% w stosunku do 50% dla ropinirolu)
- stosunkowo długi okres półtrwania preparatu standardowego (8–12 h)
- dostępność w formie tabletek o przedłużonym uwalnianiu (CR, *controlled release*) podawanych raz na dobę [1].

Wszystkie te cechy stwarzają nieco odmienny profil klinicznego zastosowania pramipeksolu w szczególnych sytuacjach. Oczywiście lek ten może być podawany od samego początku terapii (w wielu krajach jest najczęściej wybierany przez neurologów). Jednakże jego specyficzny profil działania wskazuje na możliwość zastosowania u pacjentów z chorobą Parkinsona, a także:

- z depresją (co najmniej trzy randomizowane, kontrolowane badania dowiodły jego skuteczności w depresji, która dotyka w różnej formie aż 50% chorych; mechanizm wynika z działania na receptory D_3 , także w układzie limbicznym); jest również jedno doniesienie o skuteczności pramipeksolu u chorych z apatią, u których był on bardziej skuteczny niż lewodopa i/lub ropinirol [2–4]
- ze schorzeniami wątroby
- stosujących inne leki metabolizowane w wątrobie i/lub łączące się silnie z białkami surowicy (większość leków jest metabolizowana w wątrobie i tu dochodzi do najczęstszych interakcji w różnych układach enzymatycznych, np. łączenie ropinirolu z lekami przeciwkrzepliwymi, jak acenokumaruol, warfaryna, metabolizowanymi w wątrobie i silnie łączącymi się z białkami surowicy może skutkować zwiększonym ryzykiem krwawień)
- mających trudności w utrzymaniu reżimu przyjmowania leków kilka razy na dobę (tzw. adherencja jest lepsza, jeśli lek podaje się raz na dobę; w chorobie Parkinsona dotyczy to młodszych chorych oraz tych na wczesnym etapie choroby, kiedy pramipeksol może być stosowany w monoterapii)
- z zespołem niespokojnych nóg (występuje on nawet dwukrotnie częściej w chorobie Parkinsona)

na niż w ogólnej populacji i może być przyczyną zaburzeń zasypiania, a także trudności w utrzymaniu ciągłości snu; pramipeksol jest lekiem rekomendowanym w tym zespole na poziomie A według medycyny opartej na dowodach) [5].

Pramipeksol o powolnym uwalnianiu wpisuje się także dobrze w koncepcję tzw. ciągłej stymulacji dopaminergicznej, która oznacza bardziej fizjologiczne, zbliżone do naturalnego rytmu dobowego utrzymywanie pobudzenia receptorów dopaminergicznych. Fizjologiczny rytm stymulacji receptorów dopaminergicznych oznacza osiągnięcie po przyjęciu pojedynczej porannej dawki, po 2–3 h, stężenia maksymalnego ze stopniowym zmniejszaniem działania w ciągu doby, najniższym (tak jak w naturalnym rytmie dobowym) w godzinach nocnych. Pulsacyjna stymulacja lekiem o krótkim okresie półtrwania może skutkować większym ryzykiem rozwoju fluktuacji (wahań w stanie ruchowym pacjenta) oraz dyskinez płasawicznych.

Chociaż dowiedziono tego jedynie dla preparatów standardowych DA (preparaty o przedłużonym uwalnianiu nie przechodziły jak dotąd tego typu długofalowych, np. 5-letnich badań), które również mają dłuższy okres półtrwania niż lewodopa, to jednak trudno sobie wyobrazić, że preparaty CR, działające przez 24 h, takiej właściwości nie mają [6].

Problem odsunięcia w czasie uciążliwych fluktuacji i dyskinez jest szczególnie istotny u młodszych chorych oraz u kobiet. Dlatego w tych grupach leki w postaci CR są szczególnie zalecane. Preparaty CR pozwalają także na osiągnięcie w dość krótkim czasie kilku tygodni (zalecane okresy zwiększania dawki to 7 dni) dawek terapeutycznych [1].

Pramipeksol jest lekiem skutecznym w redukcji objawów ruchowych choroby Parkinsona zarówno w monoterapii, jak i w terapii dodanej do lewodopy [7–10]. Terapia dodana oznacza dołączenie lewodopy do pramipeksolu, kiedy ten jest już mniej skuteczny albo gdy chory nie toleruje wyższych dawek. Inną sytuacją jest dołączenie pramipeksolu do lewodopy w przypadku, kiedy chory ma wyraźne fluktuacje (tzw. *wearing off*) i lek o długim czasie działania wypełnia luki (czyli okresy *off*), co pozwala lepiej funkcjonować pomiędzy dawkami lewodopy. Jeszcze inne wskazanie to dyskinezy płasawicze,

najczęstsze po zastosowaniu lewodopy. Pierwszym krokiem jest zmniejszenie pojedynczej dawki lewodopy i podawanie tego leku częściej. Jednakże jeśli to nie skutkuje, zaleca się zmniejszenie dawki lewodopy. Taki manewr wprawdzie osłabia nasilenie dyskinez płasawicznych, ale skutkuje pogorszeniem ogólnej sprawności chorego. Aby mu to zrekompenzować, można dołączyć lek z grupy DA, np. pramipeksol, który – jak wiadomo – ma niższy potencjał dyskinetyczny niż lewodopa [1].

Na zaawansowanych etapach choroby Parkinsona pacjenci odczuwają pogorszenie sprawności ruchowej związane z przyjmowanymi pokarmami, szczególnie białkowymi. Grupa leków DA, w tym także pramipeksol, nie wchodzi w interakcje z pokarmami i nie wpływa na przyswajalność ani na skuteczność leku.

Pramipeksol jest skuteczny w usuwaniu wszystkich osiowych objawów choroby Parkinsona, także drżenia. Jak wiadomo, lewodopa nie zawsze powoduje redukcję czy ustąpienie drżenia (u 30% chorych to nie następuje).

Pramipeksol stosowany jest w chorobie Parkinsona od końca lat 90. XX w., preparaty CR zostały wprowadzone także już ponad dekadę temu. Substancja utrzymuje się stale na rynku i ciągle pojawiają się nowe badania z nią związane, co świadczy o skuteczności, którą jednakże można osiągnąć przy stosowaniu odpowiednich dawek. W chorobie Parkinsona wskazana jest optymalizacja leczenia, tzn. uzyskanie najlepszego efektu przy minimalnych działaniach niepożądanych lub ich braku. Dlatego też stopniowe zwiększanie dawki powoduje mniejsze ryzyko działań niepożądanych (nudności, zawrotów głowy), a także pozwala obserwować, jak zmniejszają się objawy chorobowe. Powinniśmy jednak dążyć do stosowania dawek uznawanych za skuteczne – dla pramipeksolu to zazwyczaj powyżej 1,5 mg/24 h (w postaci soli, w postaci zasady jest to 1,05 mg). W jednym z badań (CLEOPATRA) osiągnięto redukcję czasu *off* sięgającą 2,8 h przy dawce 4,5 mg/24 h (dawka w przeliczeniu na sól pramipeksolu, dawka w przeliczeniu na zasadę to 3,15 mg) [11].

Pramipeksol, jak każdy lek z grupy DA, powoduje także działania niepożądane, o czym warto pamiętać [12]. Podczas włączania terapii trzeba zalecać bezwzględne przyjmowanie go po posiłku, co po-



zwoleń uniknąć nudności. Podczas stosowania go z preparatami hipotensyjnymi dawki tych ostatnich trzeba zredukować, aby uniknąć hipotonii, ewentualnych omdleń i związanych z nimi upadków. Agoniści dopaminy mogą powodować także napady senności w ciągu dnia (trzeba o tym ostrzegać kierowców). Chorych niepokoją też niekiedy obrzęki wokół kostek, które również mogą stanowić skutek stosowania leków z grupy DA.

Agoniści dopaminy (bardziej niż lewodopa, ale mniej niż leki antycholinergiczne, selegilina czy amantadyna) mogą powodować omamy i inne zaburzenia neuropsychiatryczne. Podczas ich włączania warto zatem odstawić nawet leki mniej skuteczne, jak np. selegilina, aby uniknąć kumulacji [12].

W obecnych czasach należy pytać pacjentów o uzależnienia występujące w przeszłości (np. od alkoholu, narkotyków, gier hazardowych), gdyż leki z grupy DA stwarzają ryzyko rozwoju tzw. zespołu utraty kontroli impulsów, szczególnie u młodszych chorych. Warto zasięgnąć informacji na ten temat nie tylko od chorego, ale także od jego partnera czy opiekuna i zwracać uwagę, czy pacjent nie przejawia skłonności do hazardu, patologicznych zakupów czy hiperseksualizmu [13, 14]. Z doświadczenia autora wynika, że nie zawsze trzeba odstawić lek, niekiedy – aby objawy ustąpiły – wystarczy redukcja dawki.

Pramipeksol w ocenie gremiów ekspertów (rekomendacjach *Parkinson's Disease and Other Movement Disorders Society*, panelu Europejskiej Federacji Towarzystw Neurologicznych czy niedawno opublikowanych zaleceniach Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona oraz Sekcji Schorzeń Pozapiramidowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego) plasuje się na wysokiej pozycji w zakresie prewencji rozwoju fluktuacji i dyskinez oraz leczenia fluktuacji w okresie rozwiniętym choroby. Podkreśla

się także jego skuteczność w monoterapii i terapii dodanej do lewodopy na poziomie A. Rekomendacje te dotyczą preparatów standardowych, dla których przeprowadzono najwięcej badań klinicznych [7, 8, 15].

PODSUMOWANIE

1. Pramipeksol jest wartościowym lekiem w terapii choroby Parkinsona zasadniczo zmniejszającym jej objawy w monoterapii i terapii dodanej.
2. Pozwala odsunąć w czasie wystąpienie fluktuacji i dyskinez.
3. Działa skutecznie na inne objawy choroby Parkinsona, jak depresja (być może także apatia) oraz zespół niespokojnych nóg.
4. Jest bezpieczny u chorych z zaburzoną funkcją wątroby i/lub przyjmujących wiele innych leków.
5. Jest wydalany przez nerki (należy zachować ostrożność u chorych z ich niewydolnością).
6. Postać CR zapewnia tzw. ciągłą stymulację dopaminergiczną, pozwala łatwiej dawkować i kontrolować dawkowanie oraz osiągnąć dawki terapeutyczne w krótkim czasie.

Konflikt interesów/Conflict of interests:

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support:

Nie występuje.

Etyka/Ethics:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek

Oddział Neurologii, Szpital św. Wojciecha,

Podmiot Leczniczy „Copernicus” sp. z o.o.

80-462 Gdańsk, al. Jana Pawła II 50

e-mail: jaroslawek@gumed.edu.pl

Piśmiennictwo:

1. Sławek J.: Agoniści dopaminy w leczeniu choroby Parkinsona i zespołu niespokojnych nóg. *Pol. Przegl. Neurol.* 2013; 9(4): 152-159.
2. Rektorová I., Rektor I., Bares M. et al.: Pramipexole and pergolide in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicentre prospective randomized study. *Eur. J. Neurol.* 2003; 10(4): 399-406.
3. 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.
4. 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.
5. García-Borreguero D., Williams A.M.: An update on restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease): clinical features, pathogenesis and treatment. *Curr. Opin. Neurol.* 2014; 27(4): 493-501.
6. Parkinson Study Group: Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2000; 284(15): 1931-1938.
7. Fox S.H., Katzenschlager R., Lim S.Y. et al.: The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2011; 26(supl. 3): S2-41.
8. Ferreira J.J., Katzenschlager R., Bloem B.R. 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.
9. Kieburtz K.; Parkinson Study Group Pramipexole Investigators: Twice-daily, low-dose pramipexole in early Parkinson's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Mov. Disord.* 2011; 26(1): 37-44.
10. Hauser R.A., Schapira A.H., 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.
11. Poewe W.H., Rascol O., Quinn N. et al.: 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.
12. Hauser R.A., Schapira A.H., Barone P. et al.: 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.
13. Weintraub D., Koester J., Potenza M.N. et al.: Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch. Neurol.* 2010; 67(5): 589-595.
14. García-Ruiz P.J., Martínez Castrillo J.C., Alonso-Canovas A. et al.: Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: a multicentre study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2014; 85(8): 840-844.
15. Sławek J., Bogucki A., Koziorowski D., Rudzińska M.: Agoniści dopaminy w leczeniu choroby Parkinsona i zespołu niespokojnych nóg – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych oraz Sekcji Schorzeń Pozapiramidowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Pol. Przegl. Neurol.* 2016; 12(1): 1-14.

Oprymea®
tabletki o przedłużonym uwalnianiu

 **Rolpryna® SR**