



J. Sławek
Pramipeksol w przypadkach klinicznych

Piśmiennictwo:

1. Lyons K.E., Pahwa R.: An open label conversion study of pramipexole to ropinirole prolonged release in Parkinson's Disease. *Mov. Disord.* 2009; 24(14): 2121-2127.
2. 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.
3. Sławek J.: Fluktuacje i dyskinezy w chorobie Parkinsona – fenomenologia, mechanizmy i metody postępowania. *Pol. Przegl. Neurol.* 2012; 8(4): 145-155.
4. Jasinska-Myga B., Putzke J.D., Wider C. et al.: Depression in Parkinson's Disease. *Can. J. Neurol. Sci.* 2010; 37(1): 61-66.
5. Garcia-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. 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.
7. Nirenberg M.J.: Dopamine agonist withdrawal syndrome: implications for patient care. *Drugs Aging* 2013; 30: 587-592.

Oprymea®

tabletki o przedłużonym uwalnianiu



Rolpryna® SR

Pramipeksol w przypadkach klinicznych

Pramipexol – clinical cases

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 to nieergotaminowy agonista dopaminowy, który obecnie jest dostępny w Polsce w związku z wprowadzeniem preparatów generycznych, zarówno o natychmiastowym, jak i o powolnym uwalnianiu. Jest to kolejny po piribedilu, ropinirolu i rotygotynie lek z tej grupy, jednakże profil jego działania, farmakokinetyka oraz charakter potencjalnych działań niepożądanych wyróżniają go spośród innych. Oczywiście może być stosowany od początku terapii choroby Parkinsona lub zespołu niespokojnych nóg, podobnie jak inne leki z tej grupy. Poniżej przedstawione przypadki wskazują natomiast na pewne specyficzne sytuacje kliniczne, kiedy może on być lekiem z wyboru.

OPISY PRZYPADKÓW

Przypadek 1.

Pacjent, lat 58, od 2 lat cierpiał na chorobę Parkinsona. Pierwszym objawem było jednostronne, głównie spoczynkowe, drżenie kończyny górnej prawej. Początkowo występowało ono jedynie po zmęczeniu i podczas przeżywania emocji, jednak po blisko 6 miesiącach zaczęło się nasilać. Z racji wykonywanej pracy na stanowisku menedżerskim drżenie powodowało znaczny stres i dyskomfort. Po kilku miesiącach dołączyły do niego objawy niesprawności tej samej kończyny górnej w postaci spowolnienia jej ruchów i niezgrabności. Chory nie balansował nią podczas chodzenia, ręka układała się daszkowato, z przygięciem palców i ze zgięciem w stawie łokciowym. Podczas prowadzenia samochodu mężczyzna zauważył też, że nie ma kontroli nad prawą kończyną dolną, kiedy naciska pedał gazu. Podczas chodzenia zaczęło być widoczne pociąganie nią. Pacjent dotąd nie cierpiał na inne choroby przewlekłe ani nie przyjmował stale żadnych leków. Neurolog rozpoznał wczesne stadium choroby Parkinsona i zalecił przyjmowanie ropinirolu o powolnym uwalnianiu od dawki 2 mg/24 h podawanej rano. Rozpisał choremu schemat dawkowania, zalecając zwiększanie dawki o 2 mg co 7 dni do 6 mg/24 h. Po 4 miesiącach na

wizycie kontrolnej chory zgłosił, że odczuwa pewną poprawę chodu, mniejsze spowolnienie ruchów ręki, ale nie satysfakcjonuje go to, ponieważ efekt jest stosunkowo niewielki i nadal występuje nasilone drżenie. Na kolejnych wizytach stopniowo zwiększano dawkę ropinirolu do 12 mg/24 h. Uzyskano zadowalającą chorego poprawę sprawności ruchowej prawych kończyn, ale lek nie miał wpływu na drżenie. Na kolejnej konsultacji podjęto decyzję o zmianie leku na inny preparat z tej grupy, który u części chorych lepiej kontroluje drżenie. Z dnia na dzień wdrożono pramipeksol o powolnym uwalnianiu w dawce ekwiwalentnej. Zastosowano przelicznik zalecany w piśmiennictwie, zakładający stosunek dawki ok. 4 : 1 (ropinirol vs pramipeksol w przeliczeniu na sól), a w przeliczeniu na zasadę – dawkę 2,1 mg pramipeksolu. Po 3 miesiącach, podczas kolejnej wizyty, chory zgłosił całkowite ustąpienie drżenia, nadal utrzymywała się dobra sprawność ruchowa kończyn prawych. Tolerancja nowego leku była dobra, pacjent nie zauważył żadnych działań niepożądanych.

Komentarz

Agoniści dopaminy to grupa leków działających na dopaminowe receptory postsynaptyczne. Należy jednak pamiętać, że poszczególne preparaty nie są identyczne – różnią się profilem receptorowym i innymi parametrami, zatem ich działanie i wrażliwość chorego na ich podawanie także mogą się różnić. Sytuacja przypomina nieco problem leczenia napadów migreny za pomocą tryptanów, w którego przypadku brak skuteczności jednego z nich nie wyklucza poprawy po zastosowaniu innego. Podobnie tutaj – brak poprawy w zakresie istotnego dla chorego, ciągle aktywnego zawodowo, drżenia po zastosowaniu monoterapii ropinirolem skłonił do zastosowania innego leku z tej grupy, który okazał się skuteczny. Nie ma dowodów naukowych na to, że zmiana dawki w ciągu jednego dnia to najlepsze rozwiązanie, ale praktycznie jest ona możliwa i dopuszczana przez





ekspertów [1]. Pomagają w tym przeliczniki dawek proponowane w piśmiennictwie (tab. 1). Można, oczywiście, zastosować inny schemat zamiany: odstawić stopniowo (o 2 mg co 7 dni) ropinirol i potem, również stopniowo, włączyć pramipeksol. Oznacza to jednak niemal 2 miesiące przerwy w skutecznym leczeniu.

Tabela 1. Przelicznik dawek – ropinirol vs pramipeksol [1].

Ropinirol	Pramipeksol
2,0 mg	0,26 mg
4,0 mg	0,52 mg
6,0 mg	1,05 mg
8,0 mg	1,57 mg
12,0 mg	2,10 mg
16,0 mg	2,62 mg
20,0 mg	3,15 mg

Przypadek 2.

Chora, lat 66, zgłosiła się z powodu trwającej od 6 lat choroby Parkinsona. W obrazie klinicznym obecnie dominuje sztywność obustronna z przewagą kończyn lewych, ogólne spowolnienie, niewielkie spoczynkowe drżenie ręki lewej, spowolniały chód drobnymi krokami, maskowatość twarzy. Sprawia wrażenie apatycznej, pozbawionej emocji. Od 2 miesięcy źle sypia, ma słaby apetyt, rzadko wychodzi z domu. Według męża pacjentki znacznie obniżył się jej nastrój, nie ma natomiast zaburzeń pamięci. Obecnie leczona jest od 2 lat tymi samymi dawkami: przyjmuje lewodopę standardową z benserazydem 3 × 250 mg/24 h oraz 250 mg na noc w postaci preparatu z karbidopą o przedłużonym uwalnianiu. Od roku pojedyncza dawka lewodopy działa jednak krócej i już godzinę przed kolejną dawką chora czuje się osłabiona, odczuwa szybkie bicie serca, lęk, znacznie obniża się jej nastrój. Po blisko 30–40 min od zażycia leku jej sprawność ruchowa się poprawiała, mąż widział u niej nawet nadmiar ruchów („ruchy niekontrolowane”), utrzymując się ok. godziny. Wykonano badanie nastroju z użyciem kwestionariusza Becka, w którym chora uzyskała 19 pkt. Pacjentka leczyła się dodatkowo z powodu nadciśnienia tętniczego (perindopril i indapamid), a wysokość ciśnienia wynosiła 120–130/80 mmHg. Zdecydowano o wprowadzeniu nowego leku – pramipeksolu o przedłużonym uwalnianiu w jednej porannej dawce, stopniowo zwiększanej od 0,26 mg, przez 0,56 mg do 1,05 mg/24 h. Po 2 miesiącach pod-

czas wizyty kontrolnej okazało się, że chora dobrze toleruje wdrożone leczenie, nieco poprawił się jej nastrój oraz lepiej znosi okresy, kiedy lewodopa działa słabiej lub efekt jej działania się wyczerpuje. W związku z tym zdecydowano o dalszym zwiększaniu dawki stopniowo do 2,1 mg/24 h. Podczas kolejnej wizyty zaobserwowano poprawę nastroju, pacjentka zgłaszała, że okresy pogorszenia między dawkami przyjmowanej cztery razy dziennie lewodopy są krótsze i mniej nasilone, może wtedy chodzić, nie odczuwa też napadów lęku. Według męża jej „stan psychiczny” się poprawił, zaczęła się interesować bieżącymi sprawami, wychodzić z domu, jest pogodniejsza, lepiej śpi w nocy. Nie zaobserwował nasilenia niekontrolowanych ruchów w ciągu dnia.

Komentarz

Częstą praktyką w lecnictwie ambulatoryjnym w stosunku do pacjentów z chorobą Parkinsona jest automatyczne powielanie dotychczasowych „skutecznych” dawek leków – skutecznych w przeszłości, ale coraz mniej w miarę postępu choroby, za którym musimy podążać z naszą terapią, dostosowując się do nowych sytuacji. Tak też było w tym przypadku. Po blisko 5 latach skutecznego leczenia średnimi dawkami lewodopy (tzw. miesiąc miodowy) chora weszła w okres fluktuacji, a także rozpoczynających się dyskinez płasawicznych szczytu dawki. Najczęstszą formą zaburzeń zapowiadających koniec „miesiąca miodowego” są dystonia wczesnego poranka oraz skrócenie działania pojedynczej dawki lewodopy. Dodatkowo, często obserwujemy wraz z suboptymalną terapią dopaminergiczną pojawianie się wahań nastroju z napadami lęku i somatyzacjami (ból brzucha, duszności) w okresie braku działania leków (*off*). Dalsze zwiększanie dawki lewodopy lub zwiększenie dawki ze zwiększeniem częstości jej przyjmowania mogłoby być skuteczną formą terapii w tym przypadku, jednakże występujące dyskinezy mogłyby ulec nasileniu. U chorej oprócz pogorszenia sprawności ruchowej – wyczerpania działania poprzedniej dawki (*wearing off*) oraz opóźnienia kolejnej (*delayed-on*) pojawiły się zaburzenia nastroju o charakterze umiarkowanej depresji, zaostrzającej się w okresach gorszej stymulacji dopaminergicznej. Optymalne dla tej pacjentki wydawało się zatem włączenie leku innego niż lewodopa. Agoniści dopaminy to druga po lewodopie grupa pod względem siły działania. Są to leki skuteczne

w monoterapii oraz terapii dodanej (jak w naszym przypadku). Wybór pramipeksolu podyktowany był współlistnieniem zaburzeń depresyjnych i apatii oraz zaburzeń snu, w których lek ten korzystnie działa jako jedyny z grupy agonistów dopaminy [2]. Wiąże się to z jego silnym powinowactwem do receptorów D₃ w układzie limbicznym. Potencjał wywoływania dyskinez płasawicznych przez pramipeksol jest także niski [3]. Jak widać, za pomocą jednego leku można osiągnąć kilka korzyści: poprawę sprawności ruchowej, nastroju i zmniejszenie apatii bez ryzyka rozwoju czy nasilenia dyskinez płasawicznych. Warto było monitorować u chorej ciśnienie tętnicze ze względu na przyjmowanie przez nią leków nadciśnieniowych, wszystkie bowiem leki z grupy agonistów obniżają ciśnienie krwi.

Przypadek 3.

Chory, lat 63, z rozpoznaniem choroby Parkinsona od 5 lat. W obrazie klinicznym objawy były już obustronne z dominacją sztywności, drżenia spoczynkowego i spowolnienia ruchowego po stronie prawej. Od początku leczono go lewodopą z benserazydem, obecnie w dawce 4 × 250 mg wraz z jej preparatem o przedłużonym uwalnianiu 125 mg na noc. Pacjent od 2 lat cierpi także na napadowe migotanie przedsionków i stosuje profilaktyczne leczenie antykoagulacyjne w postaci warfaryny oraz β-bloker w dawce 10 mg/24 h. Rok temu stan ruchowy chorego znacznie się pogorszył. Narosło ogólne spowolnienie: wolno się ubiera, wolno chodzi, okresowo dochodzi do zatrzymania chodu z dreptaniem w miejscu i zachwianiem równowagi. Raz z tego powodu upadł, ale nie doznał istotnych obrażeń. Pojedyncza dawka lewodopy od roku działa krócej – przeciętnie 2 h. Nastrój chorego jest obniżony, w nocy występuje u niego bolesne wykręcanie prawej stopy, które wybudza go ze snu. Ponadto z powodu parcia na pęcherz wstaje do toalety co najmniej dwa razy. Według żony w nocy jest mniej sprawny, boi się, że upadnie w drodze do łazienki. Z powodu zaburzeń nastroju i snu psychiatra włączył mirtazapinę na noc. Nastrój chorego jednak się nie poprawił, dodatkowo ma on problemy z zasypianiem z powodu mrowień i pieczenia podudzi, które jest szczególnie dokuczliwe po położeniu się do łóżka, ale występuje także w ciągu dnia podczas dłuższego siedzenia. Musi wtedy poruszać nogami, chodzi po mieszkaniu, ale w okresach, kiedy lewodopa słabiej

działa, sprawia mu to trudność. W ciągu dnia jest senny.

Włączono pramipeksol o powolnym uwalnianiu w stopniowo zwiększanej dawce oraz odstawiono mirtazapinę.

Po 2 miesiącach przy dawce 2,62 mg/24 h podawanej raz dziennie rano nastąpiła poprawa sprawności ruchowej, ustąpiły objawy nocnych skurczów mięśni, a także pieczenia i drętwienia podudzi. W okresach, w których wcześniej lewodopa nie działała, doszło także do poprawy chodu z ustąpieniem blokowania.

Komentarz

Zaprezentowano przypadek kliniczny, w którym choro Parkinsona współlistnieje z migotaniem przedsionków, a chory jest leczony wieloma lekami (warfaryną, β-blokerem, mirtazapiną, lewodopą). Dodatkowo widzimy – podobnie jak w drugim przypadku – że pacjent zaczął wchodzić w okres fluktuacji ruchowych z zaburzeniami chodu fazy *off* w postaci napadów przymrożeń (*freezing*), nocną dystonią (najprawdopodobniej końca dawki) oraz zaburzeniami pozaruchowymi w postaci nykturii, depresji, zespołu niespokojnych nóg. Objawy nocne dodatkowo zaburzają sen, stwarzając ryzyko depresji i gorszej sprawności oraz sennaści w ciągu dnia. Depresja dotyczy niemal 50% pacjentów z chorobą Parkinsona i często jest związana z niską stymulacją dopaminergiczną i serotonergiczną [4]. Zespół niespokojnych nóg występuje w chorobie Parkinsona u niemal 20% chorych, podczas gdy w populacji ogólnej – u ok. 5–8% [5].

Jak optymalizować leczenie takiego pacjenta? Włączenie pramipeksolu wydaje się działaniem z wyboru, ponieważ:

- poprawia sprawność ruchową chorego (w tym zmniejsza liczbę napadów przymrożeń w fazie *off*, należy jednak mieć świadomość, że *freezing* w fazie *on* jest zwykle oporny na leczenie; wywiad ma decydujące znaczenie dla rozpoznania, z jaką postacią: *freezing-on* czy *freezing-off*, mamy do czynienia); poprawa chodu i zmniejszenie ryzyka upadków są bardzo ważne dla chorych leczonych antykoagulantami, gdyż upadki zagrażają niekiedy groźnymi dla życia krwawieniami śródczaszkowymi
- poprawia nastrój chorego (znane jest działanie przeciwdepresyjne, opisane powyżej)
- zmniejsza objawy zespołu niespokojnych nóg (wg rekomendacji jest to jeden z najskuteczniejszych le-

ków w tym schorzeniu), podczas gdy mirtazapina i, w mniejszym stopniu, inne leki przeciwdepresyjne nasilają lub wręcz wywołują jego objawy [5]

- jest bezpieczny dla chorych leczonych warfaryną z uwagi na niski potencjał wiązania z białkami surowicy, minimalny metabolizm wątrobowy oraz wydalanie przez nerki (konieczne sprawdzenie parametrów ich wydolności).

Z powodu zespołu niespokojnych nóg wskazane jest badanie ferrytyny i w razie stężenia < 45 µg/l – włączenie preparatów żelaza (nie należy ich podawać w jednej dawce z lewodopą!). Konieczne jest monitorowanie ciśnienia krwi w trakcie leczenia.

Przypadek 4.

Chory, lat 43, zgłosił się z powodu występujących od 9 miesięcy ogólnego spowolnienia ruchowego, pochylenia sylwetki i pociągania kończyną dolną lewą w czasie chodzenia. W badaniu neurologicznym wykryto dysfunkcję ręki lewej (gorsza sprawność w próbach *tappingu*, otwierania/zamykania ręki oraz ruchów naprzemiennych). Ani chory, ani jego rodzina nie pamiętają, aby ktoś z krewnych cierpiał na schorzenie neurologiczne, w tym chorobę Parkinsona. Sam chory dotąd się nie leczył. W przeszłości miał kilkumiesięczny epizod depresji, nadużywał wtedy alkoholu. Z racji młodego wieku i początkowych objawów chorobowych zdecydowano o włączeniu leku z grupy agonistów dopaminy – pramipeksolu o przedłużonym uwalnianiu w stopniowo zwiększanej dawce od 0,26 mg/24 h do 1,05 mg/24 h w pojedynczej dawce rano. Podczas wizyty kontrolnej po 6 tygodniach chory zgłosił poprawę stanu ruchowego o blisko 40% w stosunku do stanu wyjściowego, zauważyła to także jego żona. W związku z suboptymalnym efektem zdecydowano o zwiększeniu dawki stopniowo do 2,1 mg/24 h w jednej dawce rano. W trakcie kolejnej wizyty, po pół roku, żona chorego poprosiła o rozmowę na osobności. Powiadomiła, że 2 miesiące temu zauważyła u niego wzmoczoną aktywność seksualną z ciągłym żądaniem współżycia. Zaniepokoiło ją także, że przegląda on strony internetowe związane z tą tematyką. Ponadto chory zaczął kupować niepotrzebne rzeczy, wydając pieniądze w sposób niekontrolowany. Rozpoznano zespół zaburzeń kontroli impulsów (ICD, *impulse control disorder*) i zdecydowano o stop-

niowej redukcji dawek pramipeksolu oraz – ostatecznie – o jego odstawieniu. Włączono rasagilinę w dawce 1 mg oraz amantadynę w dawce 3 × 100 mg, a po odstawieniu pramipeksolu także lewodopę z benserazydem w dawce 3 × 62,5 mg. Podczas kolejnych wizyt żona pacjenta zgłosiła poprawę i wycofanie się objawów zespołu ICD.

Komentarz

Młodzi pacjenci z chorobą Parkinsona podczas stosowania lewodopy są narażeni na szybszy rozwój fluktuacji i dyskinez. Zatem wybór w opisywanym przypadku agonisty dopaminy był uzasadniony. U części chorych agoniści dopaminy powodują jednak cechy zespołu ICD w postaci niekontrolowanych zakupów, hazardu, hiperseksualności, bezcelowego wykonywania powtarzanych czynności (*punding*). Do grupy ryzyka należą młodzi pacjenci z depresją w wywiadzie, uzależnieniami (jak u naszego chorego), poszukujący nowości oraz ze skłonnościami do hazardu w przeszłości. Czynniki ryzyka mogą być także stosowanie wyższych dawek lewodopy oraz dyskinezy płasawicze. Zespół ten może być groźny dla samego chorego i jego rodziny. Należy zatem przed włączeniem leku oraz na wizytach kontrolnych pytać o wymienione wyżej objawy, które mogą być przez chorych ukrywane lub niezauważane (cenny jest obiektywny wywiad od opiekuna) [6]. Lek należy odstawiać powoli, aby uniknąć tzw. zespołu odstawienia agonisty (DAWS, *dopamine agonist withdrawal syndrome*), omówionego w innym rozdziale. Inna ważna kwestia, szczególnie dla kierowców, dotyczy ryzyka nagłego zaśnięcia jako powikłania terapii agonistą [7].

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 Ślawek
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