

Veiksniai, susiję su motorinių komplikacijų atsiradimu sergant Parkinsono liga

Straipsnio, publikuoto „Archives Neurology“ (2006; 63: 1756–60), apžvalga

Didesnė suminė levodopos dozė ir didesnė suminė levodopos ekvivalento (levodopos bei pramipeksolio) dozė susijusi su ankstyvesniu motorinių komplikacijų pasireiškimu.

Žinoma, kad ilgalaikis gydymas levodopa, sergant Parkinsono liga, susijęs su motorinių fluktuacijų ir diskinezijų išsivystymu. Dėl šios priežasties mažėja gydymo veiksmingumas, didėja pacientų neįgalumas ir blogėja jų gyvenimo kokybė. Nustatyta, kad po 4–6 gydymo levodopa metų motorinių fluktuacijų dažnis yra nuo 12% iki 60%, diskinezijų – nuo 8% iki 64%. Kai kurių klinikinių tyrimų duomenimis, pradinis gydymas dopamino agonistais, lyginant su pradiniu gydymu levodopa, rečiau sukelia motorinių komplikacijų. Parkinsono ligos tyrimo grupė (*Parkinson Study Group*) pranešė, kad pradinis gydymas pramipeksoliu buvo susijęs su retesniu diskinezijų ir nusidėvėjimo (*wearing off*) pasireiškimu nei pradinis gydymas levodopa. Remiantis šio tyrimo duomenimis, buvo nagrinėti veiksniai, galintys turėti įtakos motorinių komplikacijų pasireiškimui.

METODAI

Šiame tyrime buvo atlikta retrospektyvinė CALM-PD duomenų bazės analizė. CALM-PD – tai prospektyvinis, randomizuotas klinikinis tyrimas, kuriame buvo lyginamas pradinis gydymas pramipeksoliu ir levodopa. 1996–1997 m. į tyrimą buvo įtrauktas 301 asmuo, šie asmenys buvo stebimi 48–58 mėn. Įtraukiami į tyrimą asmenys sirgo Parkinsono liga mažiau nei 7 metus, buvo ne jaunesni nei 30 metų amžiaus, jų ligos stadija pagal Hoehn

ir Yahr buvo 1–3, ir įtraukiant į tyrimą jiems buvo reikalingas gydymas dopaminerginiais preparatais. Asmenims atsitiktinai dvigubai koduotu metodu buvo paskirtas gydymas levodopa / karbidopa (pradinė dozė 75 arba 300 mg/d, pagal reikalą didinama iki 112,5 arba 450 mg/d arba dar didinama iki 150 arba 600 mg/d) arba pramipeksoliu (pradinė dozė 1,5 mg/d, pagal reikalą didinama iki 3 mg/d arba dar didinama iki 4,5 mg/d). Tyrime buvo leidžiama vartoti greitai veikiančią levodopos / karbidopos preparatą pagal reikalą. Gydymą papildomai koreguoti buvo leidžiama tik tuomet, kai nustatoma motorinių komplikacijų.

Motorines komplikacijas (diskinezijas, nusidėvėjimą ir įjungimo-išjungimo fenomeną) kas 3 mėnesius vertino nepriklausomas vertintojas. Tai buvo atliekama iki 58 mėnesių. Diskinezijos buvo apibrėžtos kaip nenormalus nevalingas judesys, įskaitant chorėją, distoniją, mioklonijas arba tikus. Šie judesiai galėjo būti didžiausios dozės arba dozės pabaigos fazių metu. Diskinezijoms nebuvo priskirta ankstyvos rytinės ar kitos išjungimo distonijos. Nusidėvėjimas buvo apibrėžtas kaip judėjimo ar vikrumo sumažėjimas, dažniausiai pasireiškiantis palaiptui per kelias minutes ir susijęs su vaistų nuo Parkinsono ligos vartojimu. Įjungimo-išjungimo fenomenas apibūdintas kaip nuspėjamas ir dažnai staigus (trunkantis sekundes ar minutes) pokytis tarp įjungimo (judrumo) ir išjungimo (nejudrumo), akivaizdžiai nesusijęs su vaistų nuo Parkinsono ligos vartojimu.

Motorinių komplikacijų atsiradimas buvo analizuojamas vertinant šiuos nepriklausomus faktorius, nustatytus pirmo vizito metu (išskyrus tyrimo gydymą): lytis, amžius simptomų pradžioje (< 65 m. arba ≥ 65 m.), laikas iki Parkinsono ligos diagnozės nustatymo (< 2 arba ≥ 2 m.), unifikotos Parkinsono ligos vertinimo skalės (UPDRS) balas (< 30 arba ≥ 30), stadija pagal Hoehn ir Yahr (1, 2 arba 3), pradinis gydymas (pramipeksoliu arba levodopa), vaistų dozės didinimas, selegilino vartojimas bei amantadino vartojimas. Taip pat buvo atlikta daugialypė regresijos analizė.

Apžvalgą parengė gydytoja rezidentė Ieva Runkauskaitė (VU MF Neurologijos ir neurochirurgijos klinikos Neurologijos centras)

REZULTATAI

Iš viso į tyrimą buvo randomizuotas 301 asmuo (150 vartoję levodopą, 151 – pramipeksolį). Amžiaus vidurkis tyrimo pradžioje buvo 61,1 (\pm 10,4 SN). 189 (62,8%) tyrimo dalyviams pasireiškė motorinių komplikacijų: iš jų 71 (37,6%) pasireiškė fluktuacijos, bet ne diskinezijos, 23 (12,2%) – diskinezijos, bet ne fluktuacijos. 48 (25,4%) fluktuacijos pasireiškė anksčiau nei diskinezijos, 33 (17,5%) atvirkščiai – diskinezijos pasireiškė anksčiau už fluktuacijas, o 14 (7,4%) abi motorinės komplikacijos pasireiškė tuo pačiu metu. Tiems asmenims, kuriems pirmiausia atsirado diskinezijų, jos dažniausiai pasireiškė per pirmuosius 15 mėnesių. Tiems asmenims, kuriems anksčiau buvo fluktuacijos, jos dažniausiai pasireiškė po 20 mėnesių.

Tiems asmenims, kuriems diskinezijos pasireiškė anksčiau už fluktuacijas arba tuo pat metu (įskaitant ir asmenis, kuriems pasireiškė vien tik diskinezijos) ($n = 70$) vidutinis laikotarpis nuo diskinezijų pradžios iki fluktuacijų pradžios buvo 17,2 mėnesio (svyravo nuo 2,8 iki 29,8 mėnesio). Tiems asmenims, kuriems fluktuacijos pasireiškė anksčiau už diskinezijas arba tuo pat metu (įskaitant ir asmenis, kuriems pasireiškė vien tik fluktuacijos) ($n = 133$) vidutinis laikotarpis iki diskinezijų pradžios buvo 27,2 mėnesio.

Motorinių komplikacijų ir diskinezijų atsiradimo tvarka

Gydymas pramipeksoliu buvo reikšmingai susijęs su ankstesniu fluktuacijų, o ne diskinezijų pasireiškimu ($p = 0,005$). Jei nuo Parkinsono ligos diagnozės nustatymo buvo praėję 2 metai ir daugiau, tai buvo reikšmingai susiję su ankstesniu diskinezijų atsiradimu ($p = 0,003$). Kiti tyrinėti veiksniai statistškai reikšmingos įtakos motorinių fluktuacijų ir diskinezijų atsiradimo eiliškumui neturėjo.

Laikas iki pirmų diskinezijų atsiradimo

Su ankstyvesniu diskinezijų atsiradimu reikšmingai buvo susiję: selegilino vartojimas ($p = 0,02$), bendras UPDRS balas didesnis nei 30 ($p = 0,02$), 2 ir didesnė ligos stadija pagal Hoehn ir Yahr ($p = 0,02$), suminė levodopos dozė ($p < 0,001$), suminė levodopos ekvivalento dozė ($p < 0,001$) ir motorinių fluktuacijų atsiradimas ($p < 0,001$). Gydymas pramipeksoliu buvo reikšmingai susijęs su vėlesniu diskinezijų atsiradimu ($p < 0,001$). Pagal daugialypę regresijos analizę (kurioje buvo vertinama lytis, selegilino ir amantadino vartojimas, 2 ir didesnė ligos stadija pagal Hoehn ir Yahr, tyrimo gydymas bei motorinių fluktuacijų buvimas) 2 ir didesnė ligos stadija pagal Hoehn ir Yahr bei motorinių fluktuacijų atsiradimas buvo reikšmingai susiję su ankstesniu diskinezijų atsiradimu, o gydymas pramipeksoliu reikšmingai susijęs su ilgesniu laikotarpiu iki diskinezijų atsiradimo.

Laikas iki pirmų motorinių fluktuacijų atsiradimo

Su ankstyvesniu motorinių fluktuacijų atsiradimu reikšmingai susiję: suminė levodopos dozė ($p = 0,04$), suminė levodopos ekvivalento dozė ($p = 0,03$) ir diskinezijų atsiradimas ($p = 0,03$). Su vėlesniu diskinezijų atsiradimu reikšmingai susiję: amžiaus ligos pradžioje – 65 metai ir daugiau ($p = 0,02$), amantadino vartojimas ($p = 0,04$) bei gydymas pramipeksoliu ($p = 0,007$). Pagal daugialypę regresijos analizę (kurioje buvo vertinama lytis, amžiaus ligos pradžioje 65 metai ir daugiau, selegilino ir amantadino vartojimas, 2 metai ir daugiau nuo Parkinsono ligos diagnozės nustatymo bei suminė levodopos ekvivalento dozė), selegilino vartojimas ($p = 0,02$) ir suminė levodopos ekvivalento dozė ($p = 0,04$) buvo reikšmingai susiję su ankstesne motorinių fluktuacijų pradžia. Amžiaus ligos pradžioje – 65 metai ir daugiau ($p = 0,01$), 2 metai ir daugiau nuo Parkinsono ligos diagnozės nustatymo ($p = 0,02$) bei gydymas pramipeksoliu ($p = 0,04$) buvo reikšmingai susiję su ilgesniu laiku iki motorinių fluktuacijų atsiradimo.

IŠVADOS

Šio tyrimo rezultatai dėl motorinių komplikacijų atsiradimo eiliškumo skiriasi nuo vienintelio ankstesnio tyrimo. Ankstesniame tyrime buvo peržiūrėti 116 pacientų, sirgusių ilgiau nei 7 metus ir gydytų levodopa ilgiau nei 5 metus, užrašai nuo 1965 m. iki 1992 m. 54 pacientams (47%) pasireiškė tiek motorinės fluktuacijos, tiek diskinezijos. Iš jų 49 pacientams (91%) diskinezijos pasireiškė anksčiau už fluktuacijas ir tik 5 (9%) fluktuacijos buvo ankstyvesnės. Aptariamame tyrime iš 301 asmens 95 (31,6%) pasireiškė tiek motorinės fluktuacijos, tiek diskinezijos. Iš jų 33 (34,7%) diskinezijos pasireiškė prieš motorines fluktuacijas, 48 (50,5%) fluktuacijos buvo ankstesnės, o 14 (14,7%) abi komplikacijos pasireiškė vienu metu. Šie skirtumai iš dalies galėtų būti paaiškinti tyrimo populiacijos skirtumais: ankstyvesniame tyrime pacientai buvo gydomi vien tik levodopa, o aptariamame tyrime pusei tiriamųjų buvo paskirtas pramipeksolis. Tai galėtų paaiškinti pastebėjimą, kad gydymas pramipeksoliu susijęs su ankstyvesniu motorinių fluktuacijų, o ne diskinezijų, pasireiškimu. Bet šiame tyrime net ir levodopos grupėje buvo nustatyta, kad motorinės fluktuacijos atsirado anksčiau nei diskinezijos (30; 46,2%). Tokie skirtumai tarp tyrimų galėtų būti susiję su išvada, kad ilgesnis laikotarpis nuo diagnozės nustatymo iki gydymo paskyrimo yra susijęs su ankstyvesniu diskinezijų, o ne fluktuacijų, atsiradimu. Aptariamame tyrime vidutinis laikas nuo diagnozės iki gydymo buvo 1,4 metų pramipeksolio grupėje, 1,8 metų levodopos grupėje. Ankstesniame tyrime laikas iki gydymo pradžios buvo 6,2 metų.

Įvertinę kontroliuojamus veiksnius, tyrėjai nustatė, kad pradinis gydymas pramipeksoliu yra susijęs su ilgesniu laikotarpiu tiek iki fluktuacijų, tiek iki diskinezijų atsiradimo. Didesnės suminės levodopos dozės ir didesnės

suminės levodopos ekvivalento (levodopos bei pramipeksolio) dozės buvo susijusios su ankstesniu motorinių komplikacijų pasireiškimu. Tai galėtų patvirtinti, kad reikėtų vengti skirti didesnes, negu reikia Parkinsono ligos simptomams kontroliuoti, dopaminerginių vaistų dozes. Bet priežastinis ryšys nėra įrodytas, todėl pacientai, kurių ligos eiga yra sunkesnė, gali turėti didesnę riziką motorinėms komplikacijoms ir jiems gali reikėti daugiau dopaminerginių preparatų. Be to, motorinės komplikacijos nebūtinai sukelia reikšmingą funkcijos sutrikimą, jos gali būti gydomos medikamentais ar operaciniu būdu.

Motorinių fluktuacijų atsiradimas buvo susijęs su ankstesne diskinezijų pradžia, o diskinezijų atsiradimas – su ankstesne motorinių fluktuacijų pradžia. Šis pastebėjimas

pabrėžia ryšį tarp šių motorinių komplikacijų ir galimą panašų ar susijusį atsiradimo mechanizmą.

Apibendrinant pastebėta, kad asmenims, kuriems atsiranda motorinių komplikacijų, dažniausiai fluktuacijos pasireiškia anksčiau nei diskinezijos. Veiksniai, reikšmingai susiję su ankstesniu diskinezijų atsiradimu: ligos stadija pagal Hoehn ir Yahr 2 ir didesnė, suminė levodopos dozė, suminė levodopos ekvivalento (levodopos bei pramipeksolio) dozė ir motorinių fluktuacijų atsiradimas. Gydytas pramipeksoliu susijęs su vėlesniu diskinezijų atsiradimu. Veiksniai, reikšmingai susiję su ankstesniu fluktuacijų atsiradimu: suminė levodopos dozė, suminė levodopos ekvivalento dozė ir diskinezijų atsiradimas. Veiksniai, susiję su vėlesniu motorinių fluktuacijų atsiradimu, yra simptomų pradžia 65 m. ir vėliau bei gydymas pramipeksoliu.