

Dvigubai koduotas vėlesnės pradžios razagilino, skiriamo Parkinsono ligai gydyti, tyrimas (ADAGIO)

IVADAS

Neuroprotekcinis gydymas, lėtinantis ar stabdantis Parkinsono ligos (PL) progresavimą, yra esminis iki šiol nepatenkintas šios ligos gydymo poreikis. Nors šiuolaikinis gydymas padeda sėkmingai kontroliuoti klasikinius motorinius simptomus (sukaustymą, drebinimą, judesių sulėtėjimą), daugumai pacientų ligos eigoje pasireiškia sunkiai pakeliama negalia. Šiuo metu atliekama nemažai klinikinių tyrimų, ieškant preparatų, saugančių nuo ligos progresavimo, tačiau nė vienas iki šio tyrimo neturėjo įrodyto neuroprotekcinio poveikio.

Razagilinas – tai monoaminooksidazės B tipo (MAO-B) inhibitorius, skiriamas simptominiam Parkinsono ligos gydymui. Šiame tyrime buvo vertinamas galimas ligos eigą modifikuojantis razagilino poveikis.

METODAI

ADAGIO (angl. *Attenuation of Disease Progression with Azilect Given Once-daily*) – tai 18 mėnesių trukmės dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas, vėlesnės pradžios modelio daugiacentris tyrimas. Vėlesnės pradžios (angl. *delayed-start*) tyrimą sudarė dvi fazės, kiekviena truko 36 savaites. I fazės metu tiriamiesiems atsitiktinai skirta 1 mg/d, 2 mg/d razagilino (ankstyvos pradžios grupės) arba placebo. Skirtumai tarp aktyvaus gydymo ir placebo grupių šios fazės metu gali būti arba dėl simptominio, arba dėl ligos eigą modifikuojančio vaisto poveikio, arba dėl abiejų. II fazės metu ankstyvos pradžios grupėms buvo tęsiamas tas pats gydymas, placebo grupės tiriamiesiems paskirta 1 mg/d ar 2 mg/d razagilino (vėlesnės pradžios grupės). Išliekantys skirtumai tarp šių grupių negali būti paaiškinti vien tik simptominiu vaisto poveikiu, nes visoms

grupėms skiriamas tas pats gydymas, o skirtumai gali būti aiškinti ligos eigą modifikuojančiu vaisto poveikiu. Ankstyvos pradžios grupėje tiriamieji razagilino vartojo 72 savaites, vėlesnės pradžios grupėje – 36 savaites. Kitų vaistų nuo Parkinsono ligos skiriama nebuvo.

Iš viso tyrime dalyvavo 14 valstybių, 129 centrai, kuriuose buvo įtraukta 1 176 vyrai ir moterys nuo 30 iki 80 metų amžiaus, iki tol negydyti nuo PL. Vidutinė ligos trukmė nuo diagnozės pradžios buvo 4,5 mėn., vidutinė Hoehn ir Yahr skalės vertė – 1,5.

Siekiant nustatyti kiekvienos dozės teigiamo rezultato reikšmę, ankstyvos pradžios grupėse turėjo būti pasiekti šie pirminės analizės tikslai:

1. Pranašumas lyginant su placebo pagal Unifikuotos Parkinsono ligos vertinimo skalės (UPLVS) balų skirtumą nuo 12 iki 36 sav.

2. Pranašumas lyginant su vėlesnės pradžios grupe pagal bendro UPLVS balo skirtumą tarp pradinio lygio ir 72 sav.

3. Įrodyti, kad ankstyvos pradžios grupėje UPLVS vertės pokytis nuo 48 iki 72 sav. yra ne blogesnis nei vėlesnės pradžios grupėje.

REZULTATAI

1 mg razagilino dozės grupėje buvo pasiekti visi pagrindiniai pirminės analizės tikslai: mažesnis vidutinis UPLVS balo didėjimas (progresavimo greitis) nuo 12 iki 36 sav. ($0,09 \pm 0,02$ balo per savaitę ankstyvos pradžios grupėje lyginant su placebo grupe, $P = 0,01$), mažesnis UPLVS balo blogėjimas nuo pradinio lygio iki 72 sav. ($2,82 \pm 0,53$ balo ankstyvos pradžios grupėje lyginant su $4,52 \pm 0,56$ balo vėlesnės pradžios grupėje, $P = 0,02$) ir ne blogesni rezultatai abiejose grupėse pagal UPLVS skalės balų pokytį nuo 48 iki 72 sav. ($0,085 \pm 0,02$ balo per savaitę ankstyvos pradžios grupėje lyginant su $0,085 \pm 0,02$ balo vėlesnės pradžios grupėje, $P < 0,001$). 2 mg razagilino grupėje buvo pasiekti ne visi tikslai (UPLVS balo pokytis nuo pradinio lygio iki 72 sav. nebuvo statistiškai reikšmingai

Parengė I. Sereikė pagal *A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. N Engl J Med 2009; 361: 1268–78.*

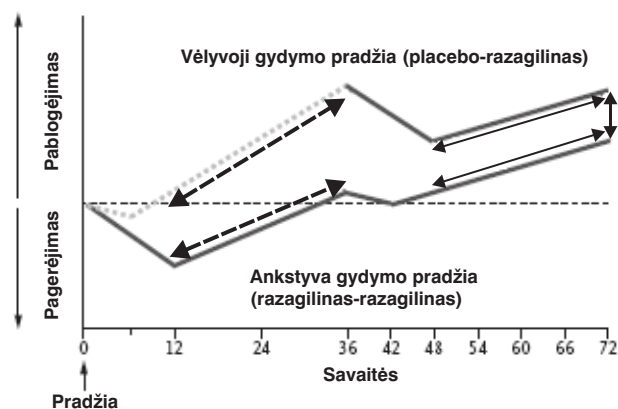
skirtingas dviejose grupėse: ($3,47 \pm 0,50$ balo ankstyvos pradžios grupėje ir $3,11 \pm 0,50$ balo vėlesnės pradžios grupėje, $P = 0,60$), tačiau antrinės analizės metu įrodyta, kad ši dozė buvo reikšmingai veiksmingesnė nei placebo.

APTARIMAS

Šiame tyrime taikytas „vėlesnės pradžios“ tyrimo modelis, siekiant įrodyti galimą razagilino ligos eigą modifikuojantį poveikį gydant ankstyvą Parkinsono ligą. 1 mg razagilino dozės grupėje buvo pasiekti visi pagrindiniai tikslai. Abi razagilino dozės turėjo teigiamo poveikio simptomams, lyginant su placebo – tai įrodyta ir ankstesniuose tyrimuose.

Sudėtinga paaiškinti, kodėl gauti skirtingi rezultatai abiejų dozių grupėse. Gali būti, kad reikšmingas 2 mg dozės simptominis poveikis paslėpė galimą ankstyvojo paskyrimo naudą pacientams su labai lengva ligos pradžia. Tą patvirtino ir vėlesnė tyrimo pogrupių analizė. TEMPO tyrime gydymas 2 mg per dieną, skyrus razagilino anksčiau, buvo efektyvesnis, nei skyrus razagilino vėliau. Šiame tyrime UPLVS balai tyrimo pradžioje buvo didesni nei ADAGIO tyrime, taigi, liga buvo labiau pažengusi. Siekiant patvirtinti šiuos rezultatus, ateityje į vėlesnės pradžios tyrimus reikėtų įtraukti asmenis su labiau pažengusia liga. Ir nors abiejų dozių rezultatai yra skirtingi, jie parodo galimybę, kad 1 mg/d razagilino turi ligos eigą modifikuojančio poveikio, nes būtent ankstyvas gydymas šia doze yra susijęs su lėtesniu UPLVS skalės balų blogėjimu. Toks poveikis negali būti paaiškintas vien simptominiu veikimu, nes abiem grupėms buvo skiriamas toks pats gydymas bent 9 tyrimo mėnesius.

Galimą razagilino neuroprotektinį poveikį patvirtina laboratorijose vykdomi tyrimai, rodantys, kad vaistas ir jo aktyvus metabolitas 1-(R)-aminoindanas mažina apoptozę ir saugo neuronus nuo daugelio toksinų. Šiuose modeliuo-



Schema. Trijų pagrindinių tyrimo tikslų grafinis vaizdavimas.

Brūkšniuotos rodyklės žymi ankstyvos gydymo pradžios pranašumą lyginant su placebo pagal bendro UPLVS balo pokyčius laikotarpiu tarp 12 ir 36 savaitės. Vertikali rodyklė žymi pasiektą antrąjį tikslą: įrodytą ankstyvosios gydymo pradžios pranašumą lyginant su vėlyvąja gydymo pradžia pagal bendrą UPVLS balo pokytį nuo pradinio lygio iki 72 savaitės. Vientisos plonos rodyklės žymi pasiektą trečiąjį tikslą: ne blogesnius ankstyvosios gydymo pradžios rezultatus lyginant su vėlyvosios gydymo pradžios rezultatais pagal bendro UPVLS balo pokyčius laikotarpiu nuo 48 iki 72 savaitės. Punktyrinė linija vaizduoja placebo, vientisos storos linijos – razagiliną.

se neuroprotektinis poveikis siejamas su vaisto molekulėje esančiu propargilo žiedu, o ne su fermento MAO-B inhibitorija. Nors neuroprotekcija yra tikėtinas tyrimo rezultatų paaiškinimas, galimi ir kiti mechanizmai: teigiamo kompensacinio mechanizmo išsaugojimas, kurio netekus sugrąžinti nebegalima, ir neigiamo kompensacinio mechanizmo, kuriam atsiradus sustabdyti nebegalima, prevencija. Manoma, kad bet kuris ankstyvo simptominio gydymo skyrimas turi įtakos kompensaciniams mechanizmom ir teikia ilgalaikės naudos lyginant su vėlesniu to paties preparato paskyrimu.