

Razagilinas, skiriamas kartu su levodopa, Parkinsono liga sergantiems asmenims su motorinėmis fluktuacijomis (LARGO): randomizuotas, dvigubai koduotas, paralelinių grupių tyrimas

ĮVADAS

Daugumai pacientų, sergančių pažengusia Parkinsono liga, pasireiškia motorinės fluktuacijos. Tai laikas, kai motorinė funkcija pablogėja („išjungimas“), besikeičiantis su akivaizdžiai pagerėjusia motorine funkcija („įjungimas“).

Razagilino mesilatas yra naujas vaistas, skirtas Parkinsono ligai gydyti. Tai selektyvus negrįžtamo poveikio, antros kartos monoaminooksidazės B tipo (MAO-B) inhibitorius, veiksmingas skiriant ligos pradžioje ir jai pažengus.

Šio tyrimo tikslas – nustatyti razagilino, skiriamo kartu su levodopa, saugumą ir veiksmingumą gydant asmenis, sergančius Parkinsono liga, kuriems pasireiškia motorinių komplikacijų.

METODAI

18 savaičių atsitiktinės atrankos dvigubai koduotame placebo kontroliuojamame daugiacentriame (74 ligoninės ir moksliniai centrai) tyrime 687 ambulatoriškai gydomiems pacientams atsitiktinai skirtas arba razagilinas (231 asmeniui; 1 mg vieną kartą per dieną), arba entakaponas (227; 200 mg su kiekviena levodopos doze) arba placebo (229). Pirmas 6 savaites pacientams galėjo būti koreguojama var-

Parengė I. Sereikė, pagal *Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E, for the LARGO study group*. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. Lancet 2005; 365: 947–54.*

tojamoms levodopos dozė, likusias 12 savaičių levodopos dozė nekito.

Pagrindinis veiksmingumo vertinimo rodiklis – bendro dienos „išjungimo“ laiko pokytis nuo pradinio lygio, vertinant pagal paciento pildytą dienyną. Kiti rodikliai – bendras klinikinio pagerėjimo balas (CGI) „įjungimo“ periodo metu ir bendros Parkinsono ligos vertinimo skalės (UPDRS) pokyčiai: kasdienės veiklos pokytis „išjungimo“ periodo metu ir motorinės skalės pokytis „įjungimo“ periodo metu.

Saugumas ir toleravimas vertintas pagal registruotus nepageidaujamus reiškinius ir bendros apžiūros, laboratorinių rodiklių, neurologinio ištyrimo, elektrokardiogramos pokyčius.

REZULTATAI

Iš 687 pacientų 88 (13%) nebaigė dalyvavimo tyrime (23 razagilino, 30 entakapono, 35 placebo grupėse). Tiek razagilinas, tiek entakaponas sumažino vidutinę „išjungimo“ laiko trukmę (–1,18 val. razagilino grupėje, –1,2 val. entakapono grupėje, lyginant su –0,4 val. placebo grupėje; $p = 0,0001$) ir pailgino „įjungimo“ be varginančių diskinezijų laiką (0,85 val. lyginant su 0,03 val. placebo grupėje; $p = 0,0005$). Stebėtas reikšmingas vidutinis CGI skalės balų pagerėjimas (–0,86 razagilino ir –0,72 entakapono grupėse, lyginant su –0,37 placebo grupėje; atitinkamai $p < 0,0001$, $p = 0,0002$). Buvo stebėtas ir reikšmingas UPDRS pokytis vertinant pagal kasdienės veiklos balus (–1,71 ir –1,38, lyginant su placebo; atitinkamai $p < 0,0001$, $p = 0,0006$), ir pagal motorinę funkciją (–2,94 ir –2,73, lyginant su placebo; $p < 0,0001$) „išjungimo“ periodo metu. Nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo panašus visose grupėse.

APTARIMAS

Vieną kartą per dieną skiriamas razagilinas sutrumpina kasdienį „išjungimo“ laiką ir pagerina Parkinsono ligos simptomus levodopa gydomiems pacientams, kuriems pasireiškia motorinės fluktuacijos. Rezultatai akivaizdžiai rodo, kad razagilino ir entakapono klinikinis poveikis „išjungimo“ laiko trukmei labai panašus – razagilinas sutrumpina „išjungimo“ laiką apie 1 val. Be to, razagilinas yra saugus ir paprastai dozuojamas vaistas.

Teigiamas šio vaisto poveikis yra nepriklausomas nuo paciento amžiaus ar kartu vartojamo dopamino agonisto. Tai ypač svarbu, gydant vyresnio amžiaus pacientus ar asmenis, kuriems jau skiriami dopamino agonistai motorinių komplikacijų korekcijai, tačiau tokio gydymo nepakanka.

Razagilinas negrįžtamai blokuoja MAO-B veikimą, dėl to padidėja dopamino kiekis ir pailgėja jo veikimo lai-

kas. Taigi, razagilino poveikis yra ilgalaikis ir nepriklauso nuo vaisto farmakokinetinių rodiklių.

Razagiliną gerai toleruoja įvairaus amžiaus pacientai. Vyresniems pacientams nepadažnėjo haliucinacijos, taip pat nebuvo registruotas padidėjęs mieguistumas, pykinimas, kojų tinimas. Razagilinas skiriamas vieną kartą per dieną, jo nereikia titruoti, tai ypač patogu pacientams, vartojantiems kelis vaistus Parkinsono ligai gydyti.

Razagilinas gali būti skiriamas kaip efektyvus vaistas motorinių fluktuacijų korekcijai.

Skiriant razagiliną, pasiekti keli svarbiausi tyrimo tikslai – įrodyta, kad razagilinas sumažina negalią (tiek „išjungimo“, tiek „išjungimo“ metu) ir motorines fluktuacijas. Razagilinas sutrumpina „išjungimo“ laiką ir pailgino „išjungimo“ laiką, nedidindamas varginančių diskinezijų.

LARGO tyrimas rodo, kad razagilinas yra veiksmingas, saugus ir gerai toleruojamas vaistas Parkinsono ligai gydyti, skiriant jį kartu su levodopa.