

Razagilinas veiksmingas gydant pažengusią Parkinsono ligą

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.*

Razagilino skyrimas kartu su levodopa, gydant Parkinsono liga sergančius pacientus, kuriems pasireiškia motorinės fluktuacijos (LARGO): randomizuotas, dvigubai koduotas, paralelinių grupių tyrimas

ĮVADAS

Daugumai pacientų, sergančių pažengusia Parkinsono liga, pasireiškia motorinės fluktuacijos. Tai besikeičiantys periodai, kai motorinė funkcija pablogėja („išjungimo“, angl. *off*, periodas) ir labai pagerėja („įjungimo“, angl. *on*, periodas).

Razagilino mesilatas – tai selektyvus negrįžtamo poveikio, antros kartos monoaminooksidazės B tipo (MAO-B) inhibitorius, veiksmingas skiriant tiek ligos pradžioje, tiek ir jai pažengus.

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

METODAI

18 savaičių dvigubai koduotame placebo kontroliuojamame daugiacentriame (74 ligoninės ir moksliniai centrai) tyrime 687 ambulatoriškai gydomiems pacientams atsitiktinės atrankos būdu 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 vartojamos levodopos dozė, likusias 12 savaičių levodopos dozė nekito.

Pagrindinis veiksmingumo vertinimo rodiklis – bendro dienos „išjungimo“ laiko pokytis nuo pradinio lygio, verti-

nant 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 dalyvauti 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 grupėje, 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

Razagilinas, skiriamas 1 mg vieną kartą per dieną, sutrumpina kasdienį „išjungimo“ laiką ir pagerina Parkinsono ligos simptomus levodopa gydomiems pacientams, kuriems pasireiškia motorinės fluktuacijos. Rezultatai akivaizdžiai rodo, kad, vertinant vaisto poveikį „išjungimo“ laiko truk-

mei, razagilinas nemažiau efektyvus už entakaponą – su-trumpina „išjungimo“ laiką apie 1 val.

Teigiamas šio vaisto poveikis nepriklauso nuo pacien-to amžiaus ar kartu vartojamo dopamino agonisto. Tai ypač svarbu, gydant vyresnio amžiaus pacientus ar asme-nis, kuriems nepakanka jau skiriamo gydymo dopamino agonistais motorinių komplikacijų korekcijai.

Razagilinas negrįžtamai blokuoja MAO-B veikimą, dėl to padidėja dopamino kiekis ir pailgėja jo veikimo lai-kas. Razagilino poveikis yra ilgalaikis ir nepriklauso nuo vaisto farmakokinetinių rodiklių.

Razagiliną gerai toleruoja įvairaus amžiaus pacientai. Vyresniems pacientams nepadažnėjo haliucinacijų, taip pat nebuvo registruotas padidėjęs mieguistumas, pykini-

mas, kojų tinimas. Razagilinas skiriamas po 1 mg vieną kartą per dieną, jo nereikia titruoti, o tai ypač patogu pa-cientams, vartojantiems kelis vaistus Parkinsono ligai gy-dyti.

Razagilinas gali būti skiriamas kaip efektyvus vaistas motorinių fluktuacijų korekcijai.

Pasiekti keli svarbūs tyrimo tikslai – įrodyta, kad raza-gilinas pagerina motorines funkcijas (tiek „įjungimo“, tiek „išjungimo“ metu), sumažina motorines fluktuacijas ir su-trumpina „išjungimo“, kartu pailgindamas „įjungimo“ lai-ką, nesukeldamas varginančių diskinezijų.

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