



European guidelines on management of restless legs syndrome: report of a joint task force by the European Federation of Neurological Societies, the European Neurological Society and the European Sleep Research Society
European Journal of Neurology 2012; 19: 1385–96

Europos nuorodos apie neramių kojų sindromo gydymą: bendras Europos neurologų federacijų asociacijos, Europos neurologų asociacijos ir Europos miego tyrimų asociacijos pranešimas

Garcia-Borreguero D.
Ferini-Strambi L.
Kohnen R.
O’Keeffe S.
Trenkwalder C.
Högl B.
Benes H.
Jennum P.
Partinen M.
Fera D.
Montagnak P.
Bassetti C. L.
Iranzo A.
Sonka K.
Williams A. M.

Santrauka. Nuo pirmųjų Europos neurologų federacijų asociacijos (EFNS) nuorodų publikacijos 2005 m. neramių kojų sindromo (NKS, taip pat vadinamo Willis-Ekbom liga) gydymas pažengė į priekį. Europoje NKS sindromo gydymas yra kasdienės neurologo praktikos dalis. Sukurti nauji vaistai, atlikti randomizuoti klinikiniai tyrimai. Šias nuorodas sudarė EFNS, bendradarbiaudama su Europos neurologų draugija (ENS) ir Europos miego tyrimų asociacija (ESRS).

Tikslai. Pateikti įrodymais pagrįstas ir atnaujinti 2005 m. publikuotas NKS gydymo rekomendacijas.

Metodai. Pirma, nustatėme, kokie turėtų būti pirminio ir antrinio NKS gydymo tikslai. Sukūrėme paieškos strategiją ir peržiūrėjome mokslinę literatūrą (publikuotą žurnaluose ir elektroniniu formatu iki 2011 m. gruodžio 31 d.) apie NKS gydyti skiriamus vaistus ir taikomus metodus. Peržiūrėjome ankstesnes nuorodas. Visi straipsniai buvo vertinti pagal įrodymų lygį, rekomendacijos suformuluotos remiantis 2004 m. EFNS kriterijais.

Rekomendacijos. A lygio rekomendacijos suformuluotos rotigotinui, ropiniroliui, pramipeksoliui, gabapentino enakarbiui, gabapentinui ir pregabalinui. Visi jie yra veiksmingi trumpalaikiam NKS gydymui. Ilgalaikiam NKS gydymui veiksmingas rotigotinas, tikėtinai veiksmingas – gabapentino enakarbis, o ropinirolis, pramipeksolis ir gabapentinas yra gali- mai veiksmingi. Remiantis mūsų kriterijais, kabergolinui tinka A lygio rekomendacija, tačiau darbo grupė negali rekomenduoti šio vaisto dėl sunkių nepageidaujamų reiškinių.

Raktažodžiai: vaistai nuo epilepsijos, benzodiazepinai, dopaminerginiai vaistai, įrodymais pagrįstos nuorodos, levodopa, opioidai, periodinis galūnių judesių sutrikimas, neramių kojų sindromas, Willis-Ekbom liga.

Neurologijos seminarai 2012; 16(54): 358–367

PAGRINDIMAS

Per pastaruosius 5 metus atlikta nemažai kontroliuojamų tyrimų, siekiant nustatyti tiek egzistuojančių, tiek naujų vaistų efektyvumą gydant neramių kojų sindromą (NKS).

Iš anglų kalbos vertė I. Sereikė (VU MF Neurologijos ir neurochirurgijos klinikos Neurologijos centras)

1 lentelė. Gydymo įrodymų klasifikacijos schema [17]

I klasė: Pakankamai tikslus prospektyvinis, randomizuotas, kontroliuojamas klinikinis tyrimas atitinkamoje populiacijoje arba pakankamai tiksli sisteminė apžvalga, apimanti prospektyvinius randomizuotus kontroliuojamus kliniskus tyrimus su maskuotu išeičių nustatymu atitinkamoje populiacijoje. Reikalaujama šių kriterijų: a. Randomizavimo maskavimas. b. Pirminė išėitis yra tiksliai apibrėžta. c. Tiksliai apibrėžti įtraukimo ir neįtraukimo kriterijai. d. Tikslus iškritusių ir persikryžiuojančių kintamųjų skaičiavimas su pakankamai mažais skaičiais, turinčiais minimalią įtaką paklaidai. e. Pateikiamos tiesiogiai susijusios bazinės charakteristikos, pakankamai tolygios gydymo grupėse arba yra tinkamas skirtumų sulyginimo statistinis apdorojimas.
II klasė: Prospektyvinis atitinkamos grupės kohortinis tyrimas atitinkamoje populiacijoje su maskuojamu išeičių nustatymu, kuris neprieštarauja a–e nurodytiems kriterijams, arba randomizuotas kontroliuojamas tyrimas atitinkamoje populiacijoje, neatitinkantis vieno iš nurodytų a–e kriterijų.
III klasė: Visi kiti kontroliuojami tyrimai (įskaitant ir tiksliai apibrėžtus kontrolinius asmenis arba pacientus, kaip jų pačių kontrolė) atitinkamoje populiacijoje, kur išeičių nustatymas yra nepriklausomas nuo pacientų gydymo.
IV klasė: Nekontroliuojamų tyrimų, atvejų serijų, atvejų analizių duomenys arba ekspertų nuomonė.
Rekomendacijų lygis
A lygio vertinimas (pripažintas kaip efektyvus, neefektyvus ar kenksmingas) reikalauja nors vieno įtikinamo I klasės tyrimo arba bent dviejų atitinkamų įtikinamų II klasės tyrimų.
B lygio vertinimas (tikėtinais efektyvus, neefektyvus ar kenksmingas) reikalauja nors vieno įtikinamo II klasės tyrimo ar labai aiškaus III klasės įrodymo.
C lygio vertinimas (galimai efektyvus, neefektyvus ar kenksmingas) reikalauja mažiausiai dviejų įtikinamų III klasės tyrimų.
Geros praktikos nuoroda. Nesant įrodymų, kai sutarimas neabejotinas, darbo grupė suformuoja savo nuomonę kaip geros praktikos nuorodą.

NKS gydymo praktikoje įvyko esminių pokyčių. Europoje patvirtinti trys nauji vaistai (ropiniolis, pramipeksolis ir rotigotinas). Taip pat daug nuveikta aiškinantis šio sutrikimo priežastis: dabar žinome apie geležies svarbą NKS patofiziologijoje (geležis gali atspindėti besivystančią naują apykaitos sutrikimą, taip pat reikšmingas tiesioginis geležies trūkumo poveikis). Tyrimuose nustatyti smegenų geležies apykaitos pokyčiai asmenims su NKS. Vizualiniai ir smegenų skysčio (SS) tyrimai rodo sumažėjusį feritino kiekį ir sutrikusį dopamino metabolitų cirkadinį ritmą, o tai atspindi sumažėjusias smegenų geležies atsargas [1–3], dėl ko gali vystytis dopamino sistemos funkcijos sutrikimas [4]. Neuropatologinio tyrimo metu nustatytas sumažėjęs geležies kiekis neuromelano ląstelėse [5], magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimuose randama hipoechogeninės juodosios medžiagos, atspindinčios mažas geležies atsargas [8–10]. Genetikos mokslas taip pat reikšmingai pažengė į priekį – penkiose chromosomose identifikuoti rizikos polimorfizmai (t. y. genetiniai variantai, didinantys NKS riziką) [11–13].

Atsiradus naujų gydymo įrodymų, pakitus įprastinei klinicinei praktikai ir įregistravus naujus vaistus Europoje, EFNS nuomone, buvo būtina sudaryti darbo grupę, peržiūrėti turimą informaciją ir pataisyti ankstesnes NKS nuorodas [14]. Pažymėtina, kad periodinis galūnių judesių sutrikimas (PGJS) ištrintas iš dabartinių nuorodų, nes nėra atlikta naujų šio sutrikimo klinikinų tyrimų ir dėl to nėra galimybės suformuluoti naujų rekomendacijų.

TIKSLAI

Šiomis nuorodomis siekiama pateikti įrodymais pagrįstas rekomendacijas apie NKS gydymą. Vartojamas toks pats NKS apibrėžimas kaip ir ankstesnėse nuorodose. Įtraukti tik tie tyrimai, kuriuose NKS diagnozuotas remiantis būtiniais kriterijais [15]. Ankstesnėse nuorodose išskirtas gydymas į trumpalaikį (< 30 dienų) ir ilgalaikį (> 30 dienų). Tačiau tokia klasifikacija paneigia augmentacijos, t. y. paradoksinio pablogėjimo skyrus gydymą, galimybę [16], kuri gali pasireikšti po kelių gydymo mėnesių. Tyrimai, atlikti po paskutinių nuorodų [14], dažniausiai buvo ilgesnės trukmės. Dėl to tyrimus, trukusius < 6 mėnesiai, įvardinome kaip trumpalaikius, o trukusius > 6 mėnesiai – ilgalaikiais tyrimais.

Siekiant įvertinti vaistų ir nemedikamentinių priemonių efektyvumą, gydant NKS, buvo vertintos šios hipotezės:

1. Bet kurie vaistai, efektyvesni nei joks gydymas ar gydymas placebo:
 - a) mažinant ar šalinant NKS simptomus,
 - b) gerinant gyvenimo kokybę.
2. Vienos klasės (1 lentelė) vaistas yra geresnis nei kitos klasės vaistas.
3. Fizinė intervencija yra veiksmingesnė nei joks gydymas ar gydymas placebo:
 - a) mažinant ar šalinant NKS simptomus,
 - b) gerinant gyvenimo kokybę.
4. Bet kurio gydymo rizikos ir naudos santykis yra palankus pacientui.

METODAI IR PAIEŠKOS STRATEGIJA

Literatūros paieška atlikta taikant tą pačią taktiką, kaip ir rengiant ankstesnes nuorodas (2 lentelė); visi terminai ieškoti tekstuose ir elektroninėse duomenų bazėse (Cochrane bibliotekoje, MEDLINE, EMBASE, CINAHL). Aptartos egzistuojančios nuorodos ir metaanalizės. Vertinti visi straipsniai (įskaitant ir publikuotus tik elektroninėje erdvėje), publikuoti anglų kalba nuo 2005 m. sausio 1 d. iki 2011 m. gruodžio 31 d. Be to, darbo grupės nariai nepriklausomai ieškojo literatūros. Kiekvienam darbo grupės nariui buvo paskirta įvertinti du vaistus ar vaistų klases, siekiant išvengti klaidų, papildomai kiekvieną paskirtą te-

mą vertino du nepriklausomi darbo grupės nariai. Registruotas tiriamojo pasitraukimas iš tyrimo dėl nepageidaujamų reiškinių, vertinta galima klaidų rizika. Gauti reikalingų straipsnių pilni tekstai, darbo grupės nariai juos peržiūrėjo ir panaudojo reikalingą medžiagą.

Metodologinės šios apžvalgos problemos yra kalba ir publikacijos klaidos: darbo grupė įtraukė tik anglų kalba recenzuojamuose žurnaluose publikuotus tyrimus, priėmus elektroniniame formate. Kalbos ir publikavimo klaidos gali sąlygoti dažnesnius teigiamus rezultatus apžvalgoje ir metaanalizėse. Teigiamos A lygio rekomendacijos suformuluotos tik tiems vaistams, kurie tirti dideliuose tyrimuose, tai leidžia sumažinti teigiamų klaidų skaičių.

2 lentelė. Tyrimų paieškos strategija.

Nuo 2005 m. sausio 1 d. iki 2011 m. gruodžio 31 d. šiuose šaltiniuose publikuoti straipsniai (sisteminės apžvalgos, metaanalizės, randomizuoti tyrimai, kohortų tyrimai, atvejo-kontrolės tyrimai, stebėjimo tyrimai)

Sisteminių apžvalgų Cochrane duomenų bazė (CSDR) Cochrane bibliotekoje
 Apžvalgų santraukų duomenų bazė (DARE) Cochrane bibliotekoje
 CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trial) Cochrane bibliotekoje
 Nacionalinės medicinos bibliotekos MEDLINE duomenų bazė
 EMBASE duomenų bazė
 CINAHL duomenų bazė

Peržiūrėti literatūros šaltiniai: peržiūrėti atrinktų straipsnių literatūros šaltiniai, ieškant papildomos informacijos.

Paieškos terminai

Visose elektroninėse duomenų bazėse taikyti tik su aptariama būkle susiję terminai. Paieškoje įrašyti šie terminai: (neramus* ARBA džiteris* ARBA nerimas*) IR (galūnė* ARBA koja* ARBA blauzda*) ARBA ekbom* ARBA „neramių kojų sindromas“. MeSH terminų paieška: neramių kojų sindromas (MeSH).

Ieškant informacijos apie periodinį galūnių judesių sutrikimą, atlikta ši paieška: (mioklonija* ARBA judėjimas* ARBA periodinis*) IR (galūnė* ARBA koja* ARBA blauzda*) IR (naktis* ARBA miegas*). MeSH terminų paieška: Naktinio mioklonuso sindromas (MeSH).

Literatūros paieškos metu atrinkti 3309 šaltiniai (galimi pasikartojimai). Įvertinus pavadinimą, santrauką ar visą tekstą, šiai apžvalgai atrinkti 54 straipsniai.

Pagal kiekvieną gydymo kategoriją įtraukti šie straipsniai:

Dopaminerginiai preparatai: 25

Ne ergo derivatai: 18

Rotigotinas: 4, Ropinirolis: 3, Pramipeksolis: 10, Sumanriolis: 1

Ergo derivatai: 5

Kabergolinas: 2, Lizuridas: 2, Terguridas: 1

Levodopa: 2 (vienas palyginamasis tyrimas su kabergolinu, kitas su pramipeksoliu)

Vaistai nuo epilepsijos: 15

Alfa-2-delta ligandai: 11

Gabapentino enakarbis: 7, Pregabalinas: 2, Gabapentinas: 2

Okskarbazepinas: 2

Lamotriginas: 1

Levetiracetamas: 1

Adrenerginiai vaistai: 0

Benzodiazepinai / hipnotikai: 1

Klonazepamas: 1

Opioidai: 3

Kita: 12

Geležis: 4

Botulino onabotulino toksinas A: 1

Bupropionas: 1

Infraraudonoji šviesa: 2

Aerobiniai pratimai: 2

Magnis: 1

Valerijonas: 1

Pagal nustatytą EFNS metodiką, tyrimai buvo klasifikuoti pagal tyrimo modelio tipą (I–IV klasės įrodymai) (1 lentelė) [17]. Jei aukščiausio lygio įrodymai nebuvo pakankami, tęsta literatūros paieška ieškant žemesnio lygio įrodymų. Vertinti pacientai su NKS (diagnozuoti pagal išsamius diagnozių kriterijus), sergantys gretutinėmis ligomis ir gaunantys gretutinį gydymą. Nuorodų rekomendacijos suformuluotos vertinant įrodymų vertę, prieinamumą, nuoseklumą ir klinikinę reikšmę. Įrodymų klasė ir rekomendacijų lygis nustatyti pagal EFNS darbo grupės rekomendacijas (2 lentelė) [17].

Kaip ir ankstesnėse nuorodose, išėities rodikliai buvo tokie:

1. Parestezijos / dizestezijos arba skausmas (remiantis subjektyviu pasakymu arba subjektyviomis valiziduotomis skalėmis / klausimynais).

2. Polisomnografijos miego sutrikimo rodikliai (vidutinis periodinių galūnių judesių skaičius miego metu [PLMS-I], ir nemiegant [PLMS-A], miego efektyvumas, miego latencija, aktigrafinis aktyvumas miego metu).

3. Gyvenimo kokybė.

4. Nepageidaujami reiškiniai; augmentacijos efektas, apibrėžtas kaip reikšmingai paryškėję NKS simptomai, pasireiškiantys po pietų ir vakare, prieš vartojant vakarinę vaisto dozę, paskutiniuose stebėjimo tyrimuose buvo vertintas kaip nepageidaujamas reiškinys.

5. Pasitraukimai iš tyrimo.

6. Pacientų skaičius, kurie tęsia gydymą po tyrimo pabaigos.

Visus apžvalgų netikslumus bendrai aptarė du darbo grupės nariai. Pirmąją rankraščio versiją parašė ir peržiūrėjo darbo grupės vadovas (DGB). Visi darbo grupės nariai perskaitė pirmąją versiją ir aptarė ją elektroniniu paštu. Vėliau aptartos vėlesnės versijos, priimtas galutinis variantas ir persiųstas elektroniniu paštu. Kai nebuvo naujų tyrimų, ankstesnės EFNS rekomendacijos nebuvo atnaujintos.

Vertinant A lygio rekomendacijas, kartu naudotasi GRADE.com sistema. Pagal šią naują ir jautresnę metodiką, bendras įrodymų lygis yra skirstomas į aukštą, vidutinį, žemą ir labai žemą. Pagal turimus tyrimus bendras įrodymų lygis vertinamas nuo aukšto iki žemo.

REZULTATAI

Kiekvienam vaistui pateikiami tyrimai su aukščiausiu įrodymų lygiu. Kai kurie vaistai netirti I–III klasės tyrimuose, dėl to minimi IV klasės tyrimai. Labai retai tirtas antrinis NKS, nė vienas šių tyrimų nėra I klasės, todėl daugiausia dėmesio skirta pirminiam NKS gydyti.

Dopaminerginiai vaistai

Dopaminerginiai vaistai yra ta vaistų klasė, kurios tyrimų publikuota daugiausia po ankstesnių nuorodų.

Ne ergo derivatai

Su ne ergo dariniais (rotigotinu, ropinioliu, pramipeksoliu ir sumanioliu) atlikta 18 tyrimų.

Rotigotinas (2 trumpalaikiai ir 2 ilgalaikiai tyrimai, I klasės įrodymai, nauja išvada: „veiksmingas“ trumpalaikiam ir ilgalaikiam pirminio NKS gydymui)

Trumpalaikis transderminio rotigotino pleistro efektyvumas, gydant NKS, nustatytas ankstesnėse nuorodose. Tačiau tuo metu trūko įrodymų apie vidutinį ir ilgalaikį veiksmingumą. 4 nauji pranešimai pateikia aukštos kokybės įrodymų dėl rotigotino efektyvumo gydant pirminį NKS [18–21]. 6 savaičių dozės nustatymo tyrimas [18] parodė, kad rotigotinas yra veiksmingas gerinant NKS simptomus (vertinant Tarptautinės NKS sunkumo skalės [TNKS] bendrą balą) skiriant 4 mg/24 val., 3 mg/24 val., 2 mg/24 val. ir 1 mg/24 val. bei lyginant su placebo (atitinkamai $P = 0,0013$, $P < 0,0001$, $P = 0,0003$ ir $P = 0,0004$). 0,5 mg/24 val. dozė nebuvo veiksminga ($P = 0,2338$). Vidutinis NKS – Gyvenimo kokybės skalės pokytis nuo pradinio lygio buvo 16,82 (SN ± 12,85), lyginant su 12,4 (SN ± 15,5) skiriant placebo. 6 mėnesių Europos tyrime [19] nustatyta, kad visos rotigotino dozės nuo 1 iki 3 mg yra veiksmingos gerinant bendrą TNKS balą ir Klinikinio bendro įspūdžio (CGI) skalės 1 punktą (visi $P < 0,0001$). Bendras gyvenimo kokybės pagerėjimas priklausė nuo dozės, vidutinis NKS – Gyvenimo kokybės skalės pokytis nuo pradinio lygio buvo 15,43 (SN ± 14,04), lyginant su 7,3 (SN ± 13,5) skiriant placebo. 6 mėnesių fiksuotų dozių (0,5–3 mg/24 val.) palaikomojo gydymo. Tyrimas, atliktas Jungtinėse Amerikos Valstijose [20], parodė, kad 2 ir 3 mg/24 val. rotigotino yra veiksminga dozė. 4 savaičių polisomnografijos tyrimo stebėtas vidutinės 2,09 mg/24 val. (± 0,78) dozės efektyvumas, gerinant NKS simptomus, vertinant TNKS, CGI-I skales ir periodinių galūnių judesių indeksą (PLMS-I), taip pat gyvenimo kokybę [21]. Šalia I klasės įrodymų, yra ir III klasės įrodymas – atliktas gerai sumodeliuotas 5 metų prospektyvinis atviras tyrimas, kuriame palaikomojo periodo pabaigoje vidutinė rotigotino dozė buvo 3,1 mg/24 val. Sunkūs NKS simptomai pagerėjo vertinant bendrą TNKS skalės balų pokytį nuo 27,7 (SN 6,0) – tyrimo pradžioje iki 9,0 (SN 9,2) – tyrimo pabaigoje; 39 % tyrimą baigusiu asmenų nejuto simptomų tyrimo pabaigoje; 30 % tiriamųjų pasitraukė iš tyrimo dėl nepageidaujamų reiškinių, 11 % – dėl efektyvumo stokos, dauguma tyrimo dalyvių pasitraukė iš tyrimo per pirmuosius metus. Dažniausias nepageidaujamas reiškinys buvo pleistro pritvirtinimo vietos reakcijos, pasireiškios bent vieną kartą 58 % šiame tyrime gydytų pacientų, tai sudarė 19 % visų iš tyrimo pasitraukusių pacientų. Nepageidaujamų pleistro pritvirtinimo vietos reiškinių dažnis buvo 37 % per pirmuosius metus ir < 6 % ketvirtais ir penktais tyrimo metais. Bendras 5 metų kliniškai reikšmingos augmentacijos dažnis siekė 13,2 % (39/295); 5,1 % pacientų jis pasireiškė vartojant 1–3 mg/24 val., o 8,1 % – 4 mg/24 val. [22].

Ropinirolis (3 trumpalaikiai ir 1 ilgalaikis tyrimas, I klasės įrodymai, ankstesnė rekomendacija nepakeista: „veiksmingas“ trumpalaikiam gydymui ir „galimai veiksmingas“ ilgalaikiam pirminio NKS gydymui)

Iš 6 ropinirolio tyrimų, 3 trumpalaikiai [23, 24, 25] ir 1 ilgalaikis [26] randomizuotas kliniškinis tyrimas (RKT) patvirtina ankstesnių nuorodų rekomendacijas. Šiuose tyrimuose nustatyta, kad ropinirolis, skiriant vidutinę dozę nuo 2,1 iki 3,1 mg/dienai, yra veiksmingas gydant pirminį NKS, vertinant pagal TNKS, CGI-I skales, Pacientų bendrą įspūdį apie pagerėjimą (PGI) ir PLMS-I [23–26]. Viename tyrimo stebėtas reikšmingas gyvenimo kokybės, vertintos pagal NKS – Gyvenimo kokybės klausimyną, pagerėjimas lyginant su pradine verte [24] (ropinirolis lyginant su placebo: 16,9 [SE ± 2,14] lyginant su 12,4 [SE ± 2,08], atitinkamai, P = 0,003). Tame pačiame tyrimo taip pat nustatyta, kad ropinirolis gerina savijautą nerimą patiriantiems pacientams (n = 62), vertinant pagal Ligoninės nerimo ir depresijos vertinimo skalę (HADS) (P = 0,04). Ropinirolis taip pat susijęs su reikšmingai didesniu subjektyviai vertinamu miego sutrikimo, kiekio ir adekvatumo pagerėjimu [24, 26]. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai yra pykinimas, mieguistumas, nuovargis ir depresija. Augmentacija nebuvo vertinta pagal nustatytus kriterijus, bet vienas 36 savaičių tyrimas [26] parodė, kad šiuo periodu galimas 1,5 % augmentacijos dažnis. Vertinant ilgalaikį gydymą, atliktas tik vienas atviras 52 savaičių tyrimas [27]. Šiame tyrimo efektyvumas buvo panašus kaip ir anksčiau minėtuose tyrimuose, augmentacija vertinta kaip nepageidaujamas reiškinys, vartojant pažodini terminą „NKS“. Dėl to galimos augmentacijos dažnis buvo 9,1 %, o 2,3 % pacientų nutraukė vaistą ar sumažino jo dozę dėl nepageidaujamo reiškinio „NKS“. Naujas prospektyvinis daugiacentris tyrimas [28] pateikia naujų rezultatų, susijusių su augmentacija: šiame dviejų fazių ropinirolio (vidutinė bendra dienos dozė 1,8 mg; svyravo 0,4–3,6 mg) tyrimo per 6 dvigubai koduotos fazės mėnesius stebėtas 4 % augmentacijos dažnis, 3 % buvo kliniškai reikšmingi (lyginant su < 1 % skiriant placebo), per atvirą 6 mėnesių stebėjimo fazę augmentacijos dažnis buvo 3 % (2 % kliniškai reikšmingi). Vidutinis laikas iki pirmojo augmentacijos epizodo buvo ilgesnis skiriant ropinirolio (116 dienų, svyravo 62–183; n = 7) nei placebo (30 dienų; n = 1). Tai patvirtina faktą, kad tikros augmentacijos epizodai dažniausiai nepastebimi per pirmus 2 gydymo mėnesius [28]. Per 6 dvigubai koduoto gydymo mėnesius efektyvumo skirtumas tarp ropinirolio ir placebo buvo nedidelis (TNKS balo skirtumas -2,5 (-4,6, -0,3), tačiau statistiškai reikšmingas (P < 0,05) [28].

Pramipeksolis (8 trumpalaikiai ir 2 ilgalaikiai tyrimai, I klasės įrodymai, ankstesnė rekomendacija pakeista: „veiksmingas“ trumpalaikiam ir „galimai veiksmingas“ ilgalaikiam pirminio NKS gydymui)

17 naujų pranešimų apie pramipeksolį; 10 iš jų yra nauji RKT, kuriuose dalyvavo daugiau nei 1500 pacientų [29–38]. Esant pirminiam NKS, pramipeksolis (0,25–0,75 mg) pagerina NKS simptomus tiek skiriant jo trumpai, tiek ilgą laiką, vertinant pagal TNKS skalę, ir pa-

gerėja polisomnografijos rodikliai. 0,5–0,75 mg pramipeksolio pagerina miego latenciją, bet ne miego efektyvumą ar bendrą miego trukmę [39]. 0,25–0,75 mg pramipeksolio reikšmingai pagerino gyvenimo kokybę, vertinant pagal SF-36 ir NKS – Gyvenimo kokybės skales [32, 34, 35, 37, 39]; nereikšmingai pagerėjo depresija (Beck depresijos skalė) ir nerimas (Ligoninės nerimo ir depresijos skalė – Nerimo poskalė (HADS-A)) [37]. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai: pykinimas, galvos skausmas, nemiga, mieguistumas ir svaigulys. Tik viename tyrimo pateikti Augmentacijos sunkumo vertinimo skalės rezultatai; tai buvo 6 mėnesių Högl ir kt. tyrimas, kuriame stebėtas 9,2 % augmentacijos dažnis skiriant pramipeksolio, lyginant su 6 % – skiriant placebo [36]. TNKS skalės balas sumažėjo vidutiniškai -13,7 pramipeksolio grupėje, lyginant su -11,1 placebo grupėje (P = 0,0077). Dviejuose trumpalaikiuose tyrimuose stebėtas NKS pablogėjimas: 3,7 % viename [39], antrame tyrimo skaičius nepateiktas [34]. Viename atvirame 46 savaičių tyrimo [40] ir retrospektyviniame vidutiniškai 30,5 mėnesio trukusiam tyrimo [41] stebėtas galimas 4,3 % ir 22,4 % augmentacijos dažnis.

Sumanirolis (1 trumpalaikis tyrimas, I klasės įrodymai, nauja išvada: „neveiksmingas“ pirminio NKS gydymui)

Publikuotas tik vienas I klasės NKS gydyti skiriamo sumanirolio tyrimas [42]. Šiame dvigubai koduotame tyrimo nenustatyta, kad 0,5–4 mg sumanirolio yra veiksmingas gerinant TNKS balus pacientams su pirminiu NKS. Stebėtas PLMS-I balų pagerėjimas skiriant 2 ir 4 mg dozes. Iki šio tyrimo dozių nustatymo tyrimas neatliktas, ir galimai tyrimo buvo skirtos per mažos vaisto dozės. 5 pacientai pasitraukė iš tyrimo dėl nepageidaujamų reiškinų. 0,5–4 mg sumanirolio dozė neefektyvi gydant NKS. Sumanirolio rinkoje nėra, kadangi niekur pasaulyje jis nėra patvirtintas gydyti NKS.

Rekomendacija dėl ne ergo derivatų

Transderminis rotigotino pleistras (1–3 mg/24 val.) yra veiksmingas (A lygis) trumpalaikiam ir ilgalaikiam pirminiam NKS gydyti. Ropinirolis yra veiksmingas (A lygis) gerinant pirminio NKS simptomus, kai skiriamos vidutinės dozės nuo 2,1 iki 3,1 mg dienai trumpą laiką ir galimai veiksmingas skiriant ilgą laiką. Pramipeksolis (0,25 iki 0,75 mg) laikomas veiksmingas skiriant trumpai (A lygis) ir galimai veiksmingas skiriant ilgai (B lygis) NKS gydyti. Sumanirolis tirtomis dozėmis (0,5–4 mg) yra neveiksmingas (A lygis) pirminiam NKS gydyti. Nėra atlikta naujų šios klasės vaistų tyrimų dėl antrinio NKS gydymo.

Ergo derivatai

Iš viso yra 5 nauji pranešimai apie ergo darinius (kabergoliną ir lizuridą). Nebuvo atlikta naujų tyrimų su pergolidu, bromokriptinu, -dihidroergokriptinu.

Kabergolinas (1 trumpalaikis ir 1 ilgalaikis tyrimas, I klasės įrodymai, nauja išvada: bendrai nerekomenduojama pirminio NKS gydymui dėl nepageidaujamų reiškinų)

Vienas trumpalaikis tyrimas patvirtino ankstesnę išvadą, kad 0,5–2 mg kabergolino yra veiksmingi pirminiam

NKS gydyti skiriant trumpą laiką. Efektyvumas vertintas pagal PLMS-A ($P = 0,0024$), TNKS skalės ($P = 0,0002$), taip pat stebėtas NKS – Gyvenimo kokybės skalės balų pagerėjimas ($P = 0,0247$) [43]. Ilgesniame 30 savaičių tyrime nustatyta, kad 2 ir 3 mg kabergolino yra veiksmingi pirminiam NKS gydyti, reikšmingai pagerina NKS – Gyvenimo kokybės skalės balus, lyginant su pradiniu lygiu ($P = 0,0001$). Augmentacija stebėta 5,6 % pacientų, vartojančių kabergolino, lyginant su 14,2 % levodopos grupėje (tai buvo kontrolinė grupė) [44]. Tose valstybėse, kuriose kabergolinas registruotas Parkinsono ligai gydyti, į vaisto aprašą įtrauktas išpėjimas apie tai, kad kabergolinas didina širdies vožtuvų patologijos riziką skiriant didesnes nei 3 mg dozes. Kabergolinas, kaip ir kiti ergo dariniai, negali būti skiriamas pacientams, kuriems yra buvę širdies, plaučių ar retroperitoninio tarpo fibrozės požymių arba nustatyta širdies vožtuvų liga. Dėl didesnės sunkių nepageidaujamų reiškinių rizikos, nepaisant gerų efektyvumo įrodymų, kabergolinas šiuo metu neskiriamas naujiems pacientams su NKS. Jei pacientai ilgai vartoja kabergolino ir nori tęsti šį gydymą, jiems reikėtų bent jau periodiškai atlikti širdies echoskopiją ir krūtinės ląstos rentgenogramą, siekiant anksti nustatyti visus fibroziškus pokyčius.

Lizuridas (2 trumpalaikiai tyrimai, III klasės įrodymai, ankstesnė rekomendacija nepakeista: nepakanka įrodymų)

Du nedideli pilotiniai III klasės tyrimai [45, 46] parodė, kad transderminis 3 ir 6 mg lizurido pleistras pagerina TNKS skalės balus ir pagerina PLMI, vertinant aktigrafiją. Lizuridas šiuo metu nėra registruotas NKS gydyti.

Terguridas (1 trumpalaikis tyrimas, III klasės įrodymai, ankstesnė rekomendacija nepakeista: nepakanka įrodymų)

Yra III klasės įrodymų [47], kad terguridas (0,25 mg dienai), skiriant bent 2 savaites, gerina NKS simptomus vertinant pagal TNKS skalę ($P = 0,014$). Šiame trumpame tyrime nebuvo stebėta reikšmingo subjektyvios nakties miego trukmės pokyčio, vertinant pagal Epworth mieguistumo skalę (ESS). Padvigubinus dozę, 1 iš 7 pacientų stebėta augmentacija.

Pergolidas (nėra atlikta naujų tyrimų, nauja išvada: nerekomenduojama pirminio NKS gydymui dėl nepageidaujamų reiškinių).

Gydant Parkinsono ligą, panašiai kaip kabergolino, pergolido vartojimas buvo susijęs su vožtuvų pakitimais ir fibroze. Europos Sąjungoje ir JAV pergolidas pašalintas iš rinkos.

Bromokriptinas (nėra atlikta naujų tyrimų, ankstesnė rekomendacija nepakeista: galimai veiksmingas trumpalaikiam pirminio NKS gydymui)

Rekomendacijos dėl ergo derivatų

Nėra publikuota naujų tyrimų apie pergolido skyrimą, gydant NKS. Nors ankstesnė rekomendacija dėl veiksmingumo, skiriant 0,4–0,55 mg dienai (A lygis), ir galimo efektyvumo, skiriant ilgą laiką (C lygis), išlieka, galimas toksiš-

kumas (dėl padidėjusios, nors ir mažos, vožtuvų fibrozės rizikos) persveria naudą [48]. Nuorodų rašymo metu pergolido nebeliko daugelyje Europos valstybių. Kabergolinui tinka tokia pati atsargumo rekomendacija kaip ir pergolidui. Nepakanka įrodymų terguridui rekomenduoti. Nėra atlikta naujų bromokriptino tyrimų, todėl lieka ankstesnė rekomendacija, kad 7,5 mg dozė yra tikėtina veiksminga gydant pirminį NKS (B lygis). Dažniausi nepageidaujami ergo derivatų reiškiniai yra pykinimas, galvos skausmas, nosies užgulimas, svaigulys ir ortostazinė hipotenzija. Augmentacijos dažnis nėra aiškus, jį reikia ištyrinėti plačiau. Dėl neigiamo saugumo profilio, ypač dėl galimos fibrozės, ergo dariniai negali būti rekomenduojami kaip pirmo pasirinkimo vaistai NKS gydyti, ir, jei skiriami, tikslinga stebėti dėl širdies ir plaučių fibrozės.

Levodopa (1 ilgalaikis ir 1 trumpalaikis tyrimas, I klasės įrodymai, ankstesnė rekomendacija nepakeista: veiksmingas trumpalaikiam ir tikėtina veiksmingas ilgalaikiam pirminio NKS gydymui)

Dideliame I klasės 30 savaičių trukmės dvigubai koduotame RKT, kuriame lyginti kabergolinas ir 200 bei 300 mg levodopos, buvo nustatyta, kad levodopa veiksminga pirminiam NKS gydyti, tačiau 14,2 % pacientų nutraukė gydymą dėl efektyvumo stokos ir 9,8 % – dėl augmentacijos [44]. NKS – Gyvenimo kokybės skalės balai reikšmingai pagerėjo abiejose gydymo grupėse, lyginant su pradiniu lygiu (abu $P = 0,0001$). Trumpalaikiame tyrime [38] lyginta levodopos (125–375 mg) ir pramipeksolio (0,25–0,75 mg) efektyvumas ir saugumas naujai pradėtiems gydyti pacientams su NKS. Abu vaistai buvo veiksmingi mažinant NKS simptomus. Tačiau dėl augmentacijos rizikos, levodopos nereikėtų skirti didesnėmis nei 200 mg dozėmis [49]. Klinikinėje praktikoje levodopa dabar dažniau skiriama kaip diagnostinis NKS testas ir pagalbinis gydymas; tačiau tokiose valstybėse kaip Vokietija levodopa yra dažniausiai skiriamas pirmojo pasirinkimo vaistas NKS gydyti.

Vaistai nuo epilepsijos

Yra 15 publikacijų apie vaistus nuo epilepsijos (pregabalina, gabapentiną, gabapentino enakarbilį, okskarbazepiną, lamotriginą ir levetiracetamą).

Alfa-2-delta ligandai

Gabapentino enakarbilis (5 trumpalaikiai tyrimai, I klasės įrodymai, ir 2 ilgalaikiai tyrimai, II ir III klasės įrodymai; naujos rekomendacijos: veiksmingas trumpalaikiam ir tikėtina veiksmingas ilgalaikiam pirminio NKS gydymui)

Gabapentino enakarbilis nebuvo minėtas ankstesnėse nuorodose; trijuose I klasės tyrimuose stebėtas jo efektyvumas, gydant pirminį NKS [50–54]. Viename trumpalaikiame (14 dienų) tyrime įrodytas efektyvumas (pagerėjo TNKS balai, CGI-I tyrėjo ir paciento įvertinimas, visi $P < 0,0001$) skiriant 1200 mg/dienai, bet ne 600 mg/dienai [50]. Taip pat pagerėjo miego kokybė, vertinta pagal pra-

budus užpildytus klausimynus ($P = 0,003$) [50]. Nepageidaujami reiškiniai, tarp kurių dažniausi buvo mieguistumas ir svaigulys, stebėti 82 % pacientų, vartojusių 1200 mg, lyginant su 59 %, vartojusių 600 mg gabapentino enakarbilio, ir 42 %, vartojusių placebo. Kitame 14 dienų tyrime [51] stebėtas reikšmingas TNKS skalės ir CGI-I ty-rėjo ir paciento skalių balų pagerėjimas (visi $P = 0,0001$) bei NKS skausmo balų sumažėjimas pacientams, kurių pradinis NKS skausmo balas buvo 4 (-3,7 lyginant su -1,9, skiriant placebo, $P < 0,0001$).

Gabapentino enakarbilis reikšmingai pagerino visų po miego užpildytų klausimynų punktus, išskyrus „galimybę funkcionuoti“ tyrėjo sukurtame klausimyne. Pagerėjimas stebėtas prabudimų po miego pradžioje ir pagal prabudimų skaičių, pailgėjo 3 ir 4 miego stadijos, sutrumpėjo 1 stadija [51]. Miego išeičių pagerėjimas patvirtintas dviejuose naujuose tyrimuose [52, 53]. PLMS rodiklių pagerėjimas nebuvo reikšmingas šiame 14 dienų tyrime, tačiau, kryžminiame polisomnografijos tyrime nustatyta, kad po 4 savaičių vartojimo 1200 mg/dienai reikšmingai sumažinta PLMS-A vertė, lyginant su placebo ($P = 0,002$) [52]. Ilgesniame 12 savaičių tyrime [54] nustatyta, kad 1200 mg gabapentino enakarbilio yra veiksmingi jau nuo 1 savaitės, vertinant pagal CGI-I, MOS, PSQ ir NKS – Gyvenimo kokybės skalės balus (visi $P = 0,0001$). Viename tyrime nustatyta, kad gabapentino enakarbilis yra veiksmingas skiriant 600 ir 1200 mg dienai dozes [53]. Šiame tyrime įrodyta, kad 600 ir 1200 mg gabapentino enakarbilio reikšmingai pagerina bendrą TNKS balą po 12 savaičių, lyginant su placebo (vidutinis gydymo skirtumas: 600 mg/dienai -4,3 $P < 0,0001$; 1200 mg/dienai -3,5; $P = 0,0015$), ir reikšmingai daugiau pacientų abiejose gydymo grupėse reagavo į gydymą pagal CGI-I skalės balus, lyginant su placebo (72,8 %, 600 mg grupėje; 77,5% 1200 mg grupėje, lyginant su 44,8 % placebo grupėje). Dažniausi nepageidaujami reiškiniai buvo mieguistumas (600 mg = 21,7 %; 1200 mg = 18,0 %; placebo = 2,1 %) ir svaigulys (600 mg = 10,4 %; 1200 mg = 24,3 %; placebo = 5,2 %). Svaigulys didėjo didinant dozę, ir dėl to du asmenys pasitraukė iš tyrimo (po vieną iš kiekvienos aktyvaus gydymo grupės). Dėl mieguistumo gydymas nutrauktas 3 asmenims 600 mg/dienai grupėje. Visuose anksčiau minėtuose tyrimuose dažniausi registruoti nepageidaujami reiškiniai buvo mieguistumas ir svaigulys.

Taip pat atlikti 3 ilgalaikiai atviri tyrimai [55–57], kurie pateikia II ir III lygio įrodymų. Šiuose tyrimuose nustatyta, kad 1200 mg gabapentino enakarbilio yra veiksminga dozė gerinant pirminio NKS simptomus. 64 savaičių tyrime dėl su gydymu susijusių nepageidaujamų reiškinių iš tyrimo pasitraukė 10,3 % tiriamųjų, dažniausias nepageidaujamas reiškinys buvo mieguistumas (19,7 %) ir svaigulys (11,5 %) [55]. Duomenų apie augmentaciją nepateikta, nors Ellenbogen nenustatė ankstyvių augmentacijos požymių (pvz., ankstyvos simptomų pradžios po pietų) [55]. Gabapentino enakarbilis gali būti laikomas veiksmingu trumpalaikiam ir tikėtinai veiksmingu ilgalaikiam NKS gydymui, skiriant 1200 mg dienai (dėl 600 mg dozės kol kas abejojama).

Pregabalinas (2 trumpalaikiai tyrimai, I klasės įrodymai, nauja išvada: veiksmingas trumpalaikiam pirminio NKS gydymui; nepakanka įrodymų dėl ilgalaikio gydymo)

Pregabalinas nebuvo minėtas ankstesnėse nuorodose. Dviejuose I klasės tyrimuose [58, 59] nustatyta, kad tai yra efektyvus pirminio NKS gydymas. 12 savaičių tyrime [58] 150–450 mg pregabalino (vidutinė dozė 337,50 mg/dienai) reikšmingai pagerino TNKS skalės bendrą balą ($P = 0,005$), CGI balą ($P = 0,035$), RLS-6 miego rodiklius ir MOS miego sutrikimų, miego adekvatumo ir miego kiekio rodiklius (visi $P = 0,001$). Be to, pagerėjo PLMI, PLM-AI ir PLM-W balai ($P = 0,001, 0,05, 0,05$), pailgėjo 1 ir 2 miego stadijos ir lėtų bangų miegas. 6 savaičių trukmės tyrime [59] nustatyta, kad pregabalinas (skiriant bent 150 mg dienai) reikšmingai sumažino TNKS skalės balus ($P = 0,04$). CGI-I ir SF-36 balų pagerėjimas buvo reikšmingas tik skiriant 450 mg (abu $P = 0,05$). Pagerėjo NKS – Gyvenimo kokybės skalės balai, bet po 6 savaičių tai nebuvo statistiškai reikšminga, lyginant su placebo [59].

Yra tik vienas atviras atvejų serijos aprašymas, pateikiantis IV klasės įrodymų dėl pregabalino skyrimo pacientams su polineuropatija ir antriniu NKS [60]. Šiame tyrime vidutinė 305 mg dienos dozė buvo veiksminga gerinant simptomus, vertinant pagal subjektyvų klinikinį išpūdį.

Gabapentinas (2 trumpalaikiai tyrimai, III ir IV klasės įrodymai, ankstesnė rekomendacija nepakeista: veiksmingas trumpalaikiam pirminio NKS gydymui ir tikėtinai veiksmingas antrinio NKS dėl hemodializės gydymui)

Nėra publikuota naujų gabapentino tyrimų, pateikiančių I klasės įrodymų. Dėl to ankstesnės rekomendacijos, pagrįstos I klasės įrodymais, lieka nepakeistos.

Okskarbazepinas (2 tyrimai, IV klasės įrodymai, nauja išvada: nepakanka įrodymų)

Okskarbazepinas ankstesnėse nuorodose nebuvo minėtas; publikuoti tik IV klasės tyrimai. Esant pirminiam NKS, pilna remisija stebėta skiriant 600 mg dienai, vertinant pagal subjektyvų klinikinį išpūdį [61]. Esant antriniam NKS, viename atvejų pranešime nustatyta, kad 300 mg dozė dienai ir paroksetinas pagerino TNKS balus [62].

Rekomendacijos

Pregabalinas ir gabapentino enakarbilis gali būti laikomi veiksmingais trumpalaikiam pirminio NKS gydymui (abu įrodymai A lygio). Be to, gabapentino enakarbilis gali būti laikomas tikėtinai veiksmingu ilgalaikiam NKS gydymui. Gabapentinas išlieka veiksmingas trumpalaikiam pirminio NKS gydymui (A lygis) ir tikėtinai veiksmingas NKS, pasireiškusio po hemodializės, gydymui (B lygis). Nėra pakankamai įrodymų apie okskarbazepino efektyvumą.

Kiti vaistai nuo epilepsijos

Lamotriginas (1 tyrimas, IV klasės įrodymai, nauja išvada: nepakanka įrodymų)

Lamotriginas nebuvo minėtas ankstesnėse nuorodose, yra tik vienas IV klasės įrodymų tyrimas. Atvejų aprašymuose nustatyta, kad lamotriginas, skiriant vidutiniškai po

360 mg/dienai, subjektyviai gerina simptomus, bet negerina aktigrafijos ar SIT balų [63]. Nepageidaujami reiškiniai gali būti niežulys, svaigulys (1 vaisto nutraukimas) ir krūtinės skausmas.

Levetiracetamas (1 tyrimas, IV klasės įrodymai, nauja išvada: nepakanka įrodymų)

Remiantis dviem atvejų aprašymais [64], yra duomenų, kad 1000 mg levetiracetamo dienai skiriant nakčiai pagerina pirminio NKS simptomus ir antrinio NKS dėl geležies stokos simptomus. Šis vaistas taip pat sutrumpino miego latenciją, pagerino miego efektyvumą ir sumažino mieguistumą dieną.

Rekomendacijos

Nėra pakankamai įrodymų dėl lamotrigino ar levetiracetamo efektyvumo, gydant NKS.

Adrenerginiai vaistai

Nėra naujų pranešimų apie vaistus, veikiančius adrenoreceptorius. Dėl to ankstesnės rekomendacijos lieka nepakeistos.

Rekomendacijos

Klonidinas tikėtinai veiksmingas gerinant simptomus ir miego latenciją, esant pirminiam NKS, skiriant trumpą laiką (B lygis). Klonidinas sukelia nepageidaujamų reiškinių, tačiau jie toleruojami (burnos džiūvimas, pablogėjęs kognityvinės funkcijos ir libido sutrikimas, apkvaitimas, mieguistumas, galvos skausmas). Nėra pakankamai įrodymų dėl talipeksolio skyrimo pirminiam NKS gydyti.

Benzodiazepinai / hipnotikai

Nuo ankstesnių nuorodų publikuotas tik vienas pranešimas apie benzodiazepinus (klonazepamą).

Klonazepamas (1 tyrimas, III klasės įrodymai, ankstesnė rekomendacija nepakeista: tikėtinai veiksminga pirminio NKS gydymui)

Yra III klasės įrodymų, gautų atviraime prospektyviniame tyrime [65], kai pacientų būklė pagerėjo pakeitus gydymą pramipeksoliu.

Rekomendacijos

Nesant naujų pakankamos kokybės tyrimų, darbo grupė negali suformuluoti rekomendacijų dėl benzodiazepinų skyrimo.

Opioidai (ankstesnės rekomendacijos nepakeistos)

Nuo ankstesnių nuorodų publikuoti tik 3 neaukšto įrodymų lygio pranešimai apie opioidus [66–68]. Atvejų apie tramadolį aprašyme stebėtas pirmas šios klasės vaistų sąlygotas augmentacijos atvejis [68].

Rekomendacijos

Nesant naujų geros kokybės tyrimų, darbo grupė negali suformuluoti rekomendacijų dėl opioidų skyrimo.

Geležis

Nors yra įrodymų, kad pacientams su mažu feritino kiekiu plazmoje (<45 g/l) naudingiausia skirti geležies [69–71], tačiau išlieka prieštaravimų, ar pacientams su normaliu feritino kiekiu taip pat naudinga skirti geležies [72]. Feritino kiekis svarbus NKS patofiziologijoje. Naujas tyrimas parodė, kad feritinas gali būti augmentacijos žymuo, gydant NKS [73].

Geležies sukrozė (2 tyrimai, I klasės įrodymai, nauja išvada: neefektyvu pirminio NKS gydymui)

Dviejuose RKT vertintas 1000 mg (bendra dozė) į veną skiriamos geležies sukrozės efektyvumas, gydant pirminį NKS. Palyginus su placebo, nenustatyta klinikinio ar statistiškai reikšmingo naudingo poveikio TNKS skalės balams ar miego parametrams [74, 75].

Geležies sulfatas (1 tyrimas, I klasės įrodymai, nauja išvada: tikėtinai veiksmingas trumpalaikiam pirminio NKS gydymui)

12 savaičių I klasės tyrimas [76] parodė, kad geležies sulfatas reikšmingai gerina TNKS balus ($P = 0,01$), nereikšmingai pagerėjo subjektyvi gyvenimo kokybė.

Į veną skiriama geležies karboksimaltozė (1 tyrimas, I klasės įrodymai, nauja išvada: tikėtinai veiksminga trumpalaikiam pirminio NKS gydymui)

Naujame randomizuotame tyrime, kuriame geležies karboksimaltozė skirta į veną (500 mg skiriant dvi dozes kas 5 dienas), nustatyta, kad į gydymą reaguoja 45 % pacientų su NKS, remisija pasiekta 29 %. Po pirmojo gydymo atsakas tęsėsi iki 24 savaičių [77]. Lyginant su pradiniu lygiu, reikšmingai pagerėjo TNKS ($P = 0,040$), CGI-I ($P = 0,004$) ir gyvenimo kokybės balai skiriant aktyvaus preparato, o ne placebo grupėje ($P = 0,024$).

Kita

Botulinas onabotulino toksinas A: nepakanka įrodymų

Yra III klasės įrodymų, kad onabotulino toksinas A pagerina NKS simptomus pirmąsias 4 savaites pradėjus gydymą [78].

Bupropionas: nepakanka įrodymų

Viename I klasės tyrime [79], lyginant su placebo, nenustatyta, kad 150 mg bupropiono statistiškai reikšmingai pagerintų NKS simptomus po 6 savaičių, nors po 3 savaičių stebėtas teigiamas efektas.

Infraraudonoji šviesa: nepakanka įrodymų

Yra III klasės įrodymų dėl infraraudonosios šviesos taikymo lengvinant NKS simptomus [80, 81]. Dvylika 30 minučių kojų gydymo infraraudonąja šviesa seansų pagerino TNKS balus ($P < 0,001$).

Aerobiniai pratimai: nepakanka įrodymų

Yra tik III klasės įrodymų, kad aerobiniai apatinės kūno dalies pratimai, mankštinantis 3 dienas per savaitę, gerina lengvo pirminio NKS simptomus, vertinant pagal TNKS skalę ($P = 0,001$) [82]. Taip pat yra III klasės įrodymų, kurie patvirtina, kad tarp dializinių atliekami aerobiniai pratimai gerina antrinio NKS simptomus pacientams, kuriems taikoma hemodializė [83].

Folio rūgštis: nepakanka įrodymų

Nėra specifinių tyrimų dėl folio rūgšties poveikio, gydant NKS.

B12: nepakanka įrodymų

Nėra tyrimų, kuriuose vertintas vitamino B12 poveikis NKS simptomams.

Magnis: nepakanka įrodymų

Nėra I klasės tyrimų dėl magnio skyrimo NKS gydyti. Yra IV klasės įrodymų, rodančių, kad magnis palengvina simptomus pavieniais NKS, susijusio su nėštumu, atvejais [84]. Tačiau mažai tikėtina, kad magnis svarbus gydant pirminį NKS [85]. Pacientams su inkstų nepakankamumu magnis gali kauptis ir sukelti neuroraumeninę blokadą.

Vitaminas E: nepakanka įrodymų

Nėra tyrimų apie vitamino E efektyvumą, gydant NKS simptomus.

Fizioterapija: nepakanka įrodymų

Nėra tyrimų apie fizioterapijos efektyvumą, gydant NKS.

Valerijonas: neveiksmingas

Viename III klasės tyrime nenustatyta, kad valerijonas veiksmingas gydant NKS simptomus ar gerinant miegą [66].

Rekomendacijos

Remiantis naujais įrodymais, geležies sulfatas ir į veną skiriama geležies karboksimaltozė yra galimai veiksmingi trumpalaikiam pirminio NKS gydymui. Valerijonas yra neveiksmingas. Nėra pakankamai įrodymų dėl folio rūgšties, B12, magnio, vitamino E, botulino toksino, bupropiono, fizioterapijos, infraraudonosios šviesos ir aerobinių pratimų efektyvumo.

Galutinės A lygio rekomendacijos

Stiprios rekomendacijos

- Tranksderminis rotigotino pleistras (1–3 mg) yra veiksmingas trumpalaikiam ir ilgalaikiam pirminio NKS gydymui.
- Ropiniolis yra veiksmingas gerinant pirminio NKS simptomus, skiriant vidutinėmis dozėmis nuo 2,1 iki 3,1 mg/dienai trumpą laiką.
- Pramipeksolis yra laikomas veiksmingu trumpalaikiam gydymui, skiriant nuo 0,25 iki 0,75 mg.
- Gabapentino enakarbis (1200 mg dienai) yra veiksmingas trumpalaikiam pirminio NKS gydymui.
- Pregabalinas (150–450 mg dienai) yra veiksmingas trumpalaikiam pirminio NKS gydymui.
- Gabapentinas yra veiksmingas trumpalaikiam pirminio NKS gydymui.

Silpnos rekomendacijos

- Yra aukšto lygio įrodymų, rodančių, kad kabergolinas (0,5–3 mg/dienai) gerina NKS simptomus, tačiau kabergolinas negali būti rekomenduojamas dėl sunkių nepageidaujamų reiškinų (žr. anksčiau).

- Yra aukšto lygio įrodymų, rodančių, kad levodopa (iki 300 mg/dienai) gerina NKS simptomus. Tačiau dėl didesnės augmentacijos rizikos, nei vartojant dopamino agonistus, levodopos nereikėtų skirti didesnėmis nei 200 mg/dienai dozėmis (49). Klinikinėje praktikoje nustatyta, kad levodopos geriau skirti diagnozuojant NKS ar pagalbiniam gydymui, todėl darbo grupė negali rekomenduoti levodopos.

APTARIMAS

Ankstesnėse nuorodose [14] dopaminerginiai vaistai vertinti kaip pirmojo pasirinkimo vaistai pirminiam NKS gydyti. Manome, kad bendrai ši rekomendacija vis dar galioja, ypač dėl to, kad gabapentino enakarbis šių nuorodų rašymo metu Europoje neparduodamas. Pirminiame 52 savaites trukusio tyrimo, kuriame lygintas dopamino agonistas (pramipeksolis) ir alfa-2 delta ligandas (pregabalinas), pranešime teigiama, kad, vartojant pregabalino, rečiau pasireiškia augmentacija, o šio vaisto ilgalaikis efektyvumas yra panašus ar net geresnis. Taigi, darbo grupės nuomone, rekomendacija dėl dopamino agonistų, kaip pirmojo pasirinkimo vaistų, gali ateityje pasikeisti, jei tai patvirtintų nauji tyrimai.

Iš ne ergo derivatų 3 vaistai turi I klasės įrodymų, tai leidžia suformuluoti A lygio tvirtą rekomendaciją apie jų efektyvumą, gydant jutiminius simptomus ir periodinius galūnių judesius. Daugiausia naujų tyrimų atlikta su pramipeksoliu ir rotigotinu. Panašu, kad rotigotinas yra pranašesnis už ropinirolį ir pramipeksolį, tačiau dauguma ropiniolio ir pramipeksolio tyrimų atlikta su standartinėmis, o ne ilgo veikimo, vaisto formomis. Tikėtina, kad ilgo veikimo formos yra veiksmingesnės, bet trūksta tą patvirtinančių tyrimų. Rotigotinas tirtas ilgalaikiuose, iki 5 metų trukusiuose, klinikiniuose tyrimuose. Šių tyrimų rezultatai patvirtina ilgalaikį efektyvumą ir sąlyginai nedidelę augmentacijos dažnį. Kalbant apie ergo derivatus, nauji tyrimai rodo, kad kabergolinas yra vienas geriausiai iširtų ir tikėtinais veiksmingiausias vaistas. Tačiau ergo darinių vartojimas yra ribojamas dėl šios klasės vaistų (ypač pergolido) ryšio su širdies vožtuvų ligomis, gydant Parkinsono ligą [86]. Skiriant mažesnes dozes, kaip NKS gydyti, rizika lieka neaiški [87].

Nepaisant mažo progreso, augmentacijos rizika, skiriant dopaminerginius vaistus, lieka neiširta. Per šiuos metus apibrėžti nauji diagnostiniai kriterijai [16], sukurtos specialios vertinimo skalės [49]. Tačiau ne visi vaistai tirti taip ilgai, kad galima būtų tiksliai nustatyti augmentacijos dažnį. Nors 6 mėnesių pramipeksolio tyrimas [36] rodo stebėtinai didelį aktyvaus preparato (9,6 %) ir placebo (6%) sąlygotą augmentacijos dažnį, šio tyrimo trukmė galėjo būti per trumpa parodyti tikruosius skirtumus. Šis tyrimas nebuvo tinkamai sumodeliuotas siekiant nustatyti augmentacijos dažnio skirtumus. Svarbiausia, ką parodė šis tyrimas, yra tai, kad skirtumas tarp aktyvios medžiagos ir placebo išryškėja tik po ketvirto gydymo mėnesio. Pana-

šiai galima pasakyti apie naują ropiniolio tyrimą [28]. Dėl to kontroliuojamų tyrimų, kuriuose vertinta augmentacija ir kurių trukmė trumpesnė nei 6 mėn., klinikinė vertė tam pa abejotina. Kitas svarbus neseniai publikuotas atviras rotigotino tyrimas truko 5 metus. Nors augmentacija šiame tyrime buvo retas reiškinys ir dažniausiai pasireiškė per pirmuosius dvejus metus, epizodų sunkumai dažniausiai blogėjo laikui bėgant. Tik 4,5 % iš bendrosios imties nutraukė gydymą dėl augmentacijos [88]. Būsiami ilgalaikiai augmentacijos tyrimai turės atsakyti į tokius klausimus, pvz., kokie yra klinikiniai augmentacijos prognozės rodikliai (dozė, gydymo trukmė, sunkumas gydymo pradžioje), ir ar visiems pacientams su NKS gali pasireikšti augmentacija.

Kaip jau minėta, didėja tendencija tyrinėti naujus nedopaminerginius vaistus. Priešingai nei ankstesnėse nuorodose, kur minėtas nedopaminerginių vaistų tyrimų trūkumas, dabar susidomėjimas šiais vaistais auga, ypač siekiant sukurti alternatyvų gydymą be augmentacijos rizikos. Daugėja alfa-2 delta ligandų (daugiausia gabapentino enakarbilio ir pregabalino) tyrimų. Iš šių dviejų vaistų, daugiausia duomenų turime apie gabapentiną, tačiau nuorodų rašymo metu jo Europoje nėra. Kaip minėta, gabapentino enakarbilis labai pagerina sensorinius simptomus ir miego struktūrą. Poveikis skausmingam NKS taip pat dar turi būti įrodytas. Iki šių nuorodų rašymo pabaigos, pregabalinas tirtas tik 3 tyrimuose, nė vienas jų nebuvo ilgesnis nei 12 savaičių. Iki šiol atliktas tik vienas tyrimas apie augmentacijos dažnį, vartojant alfa-2 delta ligandus. Vartojant pregabalino, augmentacija pasireiškė reikšmingai rečiau nei vartojant pramipeksolio [89]. Daugėjant įrodymų apie alfa-2 delta ligandų terapinį poveikį NKS simptomams, kils diskusijų dėl galimos glutaminerginių mechanizmų reikšmės NKS patofiziologijoje [90–92].

Lyginant su ankstesnėse nuorodose minėtais tyrimais, čia minėti farmakologiniai tyrimai buvo didesnės apimties ir juose buvo labiau apibrėžti įtraukimo ir neįtraukimo kriterijai, naudoti standartizuoti išeičių vertinimo kriterijai. Daugelyje tyrimų stebimas reikšmingas atsakas į placebo. Naujoje metaanalizėje nustatyta, kad bendras atsakas į placebo siekia 40,09 % (95 % PI: 31,99–48,19), jei naudojami šie vertinimo rodikliai: NKS sunkumas, subjektyvus miego rodikliai, miego rodikliai, vertinti pagal nakties polisomnografiją, PLMS ir dienos veiklą. Didžiausias placebo efektas stebėtas vertinant pagal TNKS skalę (-1,48, PI: -1,81 iki -1,14); mažesnis poveikis – vertinant pagal kitas NKS sunkumo skales: vidutinis – pagal dienos funkcio-

navimą, mažas ar vidutinis – pagal subjektyvius ir objektyvius miego rodiklius, labai mažas – pagal PLMS, placebo poveikio nestebėta vertinant miego efektyvumą [93]. Kadangi daugelyje tyrimų naudota TNKS skalė, siekiant atmesti placebo poveikį, reikia stengtis pagerinti šiuos rodiklius arba taikyti kitą objektyvų, miego laboratorijoje nustatytą rodiklį, pvz., SIT (*suggested immobilization test*) [94] ar naujesnį m-SIT (*multiple suggested immobilization test*) [95] tyrimus.

Kadangi kai kuriuose tyrimuose stebėtas toleravimo išsivystymas, ateityje tyrimuose turėtų būti atkreiptas dėmesys į neseniai publikuotus vaisto efektyvumo netekimo kriterijus [96]. Ateityje tyrimai turėtų trukti bent 1 metus. Būsimouose tyrimuose turėtų būti aktyvus palyginamasis vaistas. Nors dopamino agonistai iki šiol rekomenduojami kaip pirmojo pasirinkimo gydymas, taip yra dėl to, kad šie vaistai plačiausiai ištirti. Taigi, ateityje tikslinga tirti daugiau vaistų klasių ir, kaip palyginamuosius vaistus, įtraukti skirtingų klasių atstovus. Iki šiol atlikti trys dideli tyrimai su aktyviu palyginamuoju vaistu: Trenkwalder ir kt. lygino levodopą (200–300 mg/dienai) su kabergolinu (2–3 mg/dienai), tyrimas truko 30 savaičių [44]. Įrodyta, kad kabergolinas buvo veiksmingesnis nei levodopa, gydymas kabergolinu buvo nutrauktas rečiau; augmentacijos dažnis buvo didesnis vartojant levodopos. Bassetti ir kt. nustatė, kad pramipeksolis buvo veiksmingesnis nei levodopa 4 savaičių kryžminiame tyrime [38]. Preliminarūs kito tyrimo [89] rezultatai rodo, kad 300 mg alfa-2 delta ligando pregabalino yra veiksmingesnis ir rečiau sukelia augmentaciją nei dopamino agonistas pramipeksolis. Jei šie rezultatai pasitvirtintų, tokie tyrimai įrodytų glutaminerginio veikimo vaistų terapinę naudą, nes būtent šie vaistai rečiau sukelia augmentaciją. Reikia atlikti daugiau palyginamųjų ilgalaikių tyrimų ir įvertinti skirtumus tarp vaistų klasių, kadangi kai kurie pagrindiniai efektyvumo ir augmentacijos dažnio skirtumai gali būti nustatyti tik, jei tyrimai trunka gana ilgai.

INTERESŲ KONFLIKTAS

Žr. European Journal of Neurology 2012; 19: 1385–96.

Literatūra

Žr. European Journal of Neurology 2012; 19: 1385–96.