

Sergančiųjų Parkinsono liga pridėtinė terapija razagilinu: PRESTO ir LARGO tyrimų atokioji (post-hoc) analizė

Pagal Elmer LW. Rasagiline adjunct therapy in patients with Parkinson's disease: Post hoc analyses of the PRESTO and LARGO trials. *Parkinsonism and Related Disorders* 2013; 19: 930–6.

Santrauka. Razagilinas buvo saugus ir veiksmingas, skiriamas kartu su levodopa pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia Parkinsono liga (PL), III fazės PRESTO ir LARGO tyrimuose.

Tikslas. Įvertinti klinikinį razagilino, skiriamo po 1 mg per dieną, poveikį pagrindiniams PL simptomams ir motorinėms fluktuacijoms apibrėžtose pacientų grupėse, naudojant bendrus PRESTO ir LARGO duomenis.

Metodai. Abiejuose dvigubai koduotuose, randomizuotuose ir placebo kontroliuojamuose tyrimuose dalyvavo PL sergantys pacientai, kuriems būna motorinės fluktuacijos, pasireiškiančios net ir skiriant optimalų gydymą levodopa, su ar be dopamino agonisto (DA) ar katechol-O-metiltransferazės (KOMT) inhibitoriaus. Atokiojoje analizėje vertintas 1 mg razagilino poveikis kiekvienam pagrindiniam PL simptomui įjungimo periodo metu, lyginant su placebo, ir vidutinis išjungimo periodo trukmės pokytis nuo pradinio lygio pacientams, kurie tyrimo pradžioje vartojo tik levodopos ir kuriems pasireiškė „lengvos fluktuacijos“ (išjungimo periodo trukmė kasdien – 4 val.) ir kurie vartojo arba nevartojo DA ar KOMT inhibitoriaus.

Rezultatai. Razagilinas, skiriamas jį kaip pirmą papildomą vaistą prie levodopos pacientams su lengvomis motorinėmis fluktuacijomis, reikšmingai pagerino visus pagrindinius PL simptomus ir reikšmingai sutrumpino kasdieninio išjungimo periodo trukmę, lyginant su placebo. Reikšmingas motorinių fluktuacijų pagerėjimas stebėtas skiriant razagilino, neatsižvelgiant į tai, ar kartu buvo vartota DA ar

KOMT inhibitoriaus. Bendras dopaminerginių nepageidaujamų reiškinių dažnis nepadidėjo kartu vartojant DA ar KOMT inhibitoriaus.

Išvada. Razagilinas buvo veiksmingas kaip pirmasis vaistas, skirtas pridėtinėje terapijoje pacientams, gydomiems levodopa. Šis gydymas naudingas pacientams su ankstyvu nusidėvėjimu. Stebėtas visų pagrindinių PL simptomų pagerėjimas ir registruotas tolimesnis simptomų gerėjimas pacientams, vartojantiems kitą papildomą dopaminerginį gydymą.

Į bendrą PRESTO ir LARGO duomenų bazę įtraukti 768 pacientų, vartojusių 1 mg razagilino (n = 380) ar placebo (n = 388), duomenys. Pradiniai duomenys buvo panašūs abiejose gydymo grupėse. Į pirminę analizę įtraukti duomenys 734 pacientų su bent vienu vertinimu po randomizacijos. 1 mg razagilino ir placebo grupių bendra analizė buvo panaši į atskirų tyrimų grupių analizę [1, 2].

Kasdienio išjungimo periodo trukmė

Prie optimalaus dopaminerginio gydymo pridėjus 1 mg razagilino, sutrumpėjo vidutinis bendras kasdieninis išjungimo periodas -0,85 val. (95 % pasikliautiniai intervalai [PI]: -1,16, -0,55, p < 0,0001), lyginant su placebo. Panašiai, lyginant su placebo, 1 mg razagilino reikšmingai pailgino vidutinę dienos įjungimo periodo trukmę be diskinezijų arba su nevarginančiomis diskinezijomis (0,73 val., 95 % PI: 0,37, 1,08), UPDRS-ADL (Vieningos Parkinsono ligos vertinimo skalės Kasdieninės veiklos poskalė) išjungimo periodo balą (-1,56 balo, 95 % PI: -2,18, -0,94) ir UPDRS Motorinės poskalės įjungimo periodo balą (-2,87 balo, 95 % PI: -3,94, -1,79); visų palyginimų p < 0,0001.

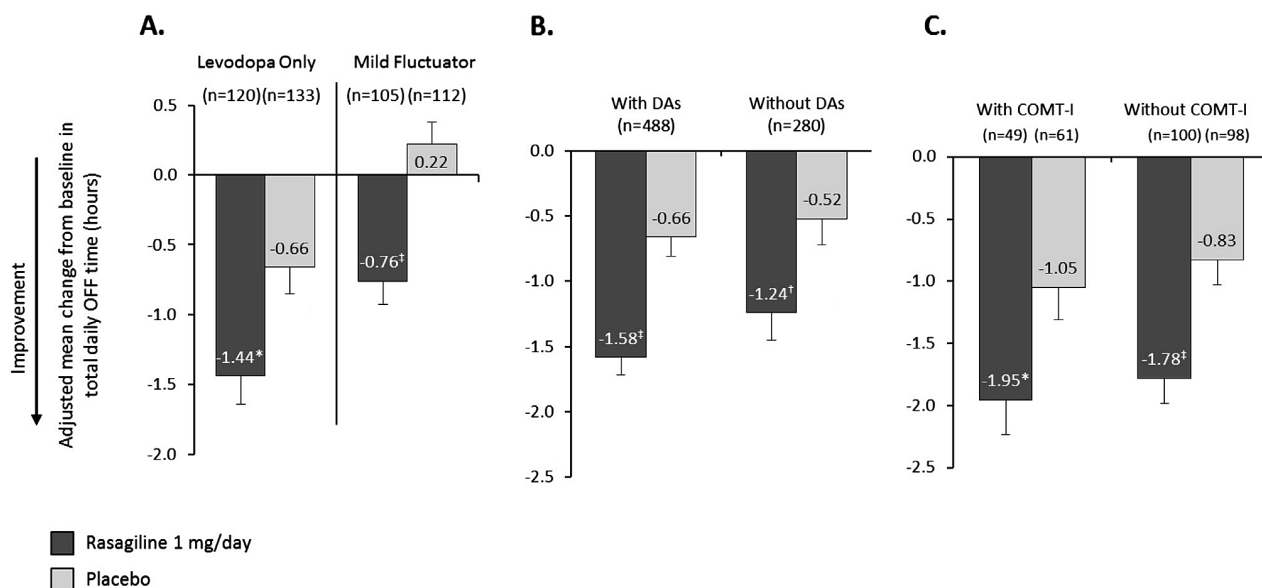


Diagrama. Kasdieninio bendro išjungimo periodo trukmės pokytis nuo pradinio lygio (\pm SE).

A. Pacientų, vartojančių tik levodopa, ir „lengvų fluktuacijų“ pogrupis (išjungimo laikas 4 val./d., neatsižvelgiant į papildomą gydymą).

B. Pacientai, kuriems prie levodopos skiriamas arba neskiriamas DA.

C. Pacientai, kuriems skiriamas arba neskiriamas KOMT inhibitorius.

*p < 0,05; †p < 0,01; ‡p < 0,001, lyginant su placebo.

Pagrindiniai simptomai įjungimo periodo metu

Pridėjus prie skiriamo dopaminerginio gydymo 1 mg razagilino, reikšmingai pagerėjo pagrindiniai motoriniai PL simptomai įjungimo periodo metu, lyginant su placebo ($p < 0,05$), gydymo efektyvumas svyravo nuo -0,09 balo posturaliniam stabilumui iki -1,22 balo bradikinezijai.

Pirmasis papildomas gydymas

„Tik levodopos“ pogrupį bendrojoje duomenų bazėje sudarė 253 (33 %) pacientai (razagilinas $n = 120$, placebo $n = 133$); tai yra tokie pacientai, kuriems pirmasis vaistas, pridėtas prie levodopos, buvo razagilinas. Šie pacientai trumpiau sirgo PL, jų UPDRS Motorinės poskalės įjungimo periodo balai tyrimo pradžioje buvo geresni, lyginant su visais pacientais. Pridėjus razagilino, reikšmingai sutrumpėjo vidutinė (\pm SE) išjungimo periodo trukmė -1,44 (0,20) val., lyginant su -0,66 (0,19) val. sutrumpėjimu placebo grupėje (gydymo efektas -0,78 val.; $p < 0,01$) (A diagrama). Taip pat, lyginant su placebo, gydymo razagilinu efektyvumas buvo reikšmingai didesnis pagal visus antrinius siekiamuosius tikslus: atitinkamai -3,74 (0,76), lyginant su -0,17 (0,71) nuo pradinių UPDRS Motorinės poskalės įjungimo periodo balų (gydymo efektas -3,57, $p < 0,001$); atitinkamai -2,25 (0,44) ir -0,59 (0,42) nuo pradinio vidutinio UPDRS-ADL išjungimo periodo balo (gydymo efektas -1,66, $p < 0,01$).

„Lengvų fluktuacijų“ pogrupis

Vidutinis (SD) kasdieninis išjungimo periodo laikas šiame pogrupyje buvo 3,2 (0,7) val. per dieną. Razagilino pridėjimas prie levodopos ir kito dopaminerginio gydymo reikšmingai sutrumpino išjungimo periodą 0,76 val., lyginant su 0,22 val. placebo grupėje (gydymo efektas -0,98 val.; $p < 0,001$) (A diagrama). Nebuvo stebėta reikšmingo raza-

gilino poveikio vidutiniam UPDRS Motorinės poskalės įjungimo periodo balui ($p = 0,081$) ar UPDRS-ADL išjungimo periodo balui ($p = 0,132$).

Gretutinis dopamino agonisto ar KOMT inhibitoriaus vartojimas

Dauguma pacientų PRESTO ir LARGO tyrimuose randomizacijos metu vartojo stabilias DA dozes kartu su levodopa. Bendroje analizėje 488 pacientai (razagilinas $n = 247$, placebo $n = 241$) sudarė „Levodopa su DA“ grupę ir 280 pacientų (razagilinas $n = 133$, placebo $n = 147$) – „Levodopa be DA“ grupę. 1 mg razagilino reikšmingai sutrumpino išjungimo periodo trukmę, lyginant su placebo tiek „Levodopa su DA“ (-0,92 val., $p < 0,0001$), tiek „Levodopa be DA“ (-0,72 val., $p = 0,0066$) kohortose (B diagrama). Nebuvo reikšmingo skirtumo tarp razagilino lemto išjungimo laiko sutrumpėjimo tarp „Levodopa su DA“ ir „Levodopa be DA“ kohortų ($p = 0,5506$). 1 mg razagilino panašiai pagerino visus antrinius siekiamuosius rodiklius tiek „Levodopa su DA“, tiek „Levodopa be DA“ kohortose, lyginant su placebo (visų palyginimų $p > 0,05$).

PRESTO tyrime, iš 149 pacientų, vartojusių 1 mg razagilino, 49 pacientai (33 %), o iš 154 placebo grupės pacientų – 61 (38 %) taip pat vartojo KOMT inhibitoriaus. Pacientai razagilino ir placebo grupėse taip pat kartu galėjo vartoti DA. Neatsižvelgiant į tai, ar pacientas vartojo KOMT inhibitoriaus, razagilinu gydytiems pacientams reikšmingai sutrumpėjo kasdieninio bendro išjungimo periodo trukmė, lyginant su pradiniu lygiu ($p < 0,05$, kai vartojo KOMT inhibitoriaus, ir $p < 0,001$, kai nevartojo KOMT inhibitoriaus, lyginant su placebo) (C diagrama) [3]. Bendras kasdieninio išjungimo periodas razagilinu gydomiems pacientams panašiai sutrumpėjo, neatsižvelgiant

į tai, ar pacientas kartu vartojo KOMT inhibitoriaus. „Be KOMT inhibitoriaus“ kohortoje, lyginant su placebo, gydymas razagilinu buvo susijęs su reikšmingu UPDRS Motorinės poskalės įjungimo periodo balo ir UPDRS-ADL poskalės balo pagerėjimu, lyginant su pradiniu lygiu. Pritaikytas vidutinis UPDRS Motorinės poskalės įjungimo periodo ir UPDRS-ADL poskalės balų pokytis nuo pradinio lygio reikšmingai nesiskyrė nuo placebo razagilinu gydomiems pacientams „su KOMT inhibitoriumi“ kohortoje. Tačiau pritaikytas vidutinis UPDRS Motorinės poskalės pokytis buvo panašus abiejose grupėse. Tai rodo, kad statistiniams palyginimams įtakos galėjo turėti imties dydis.

Dėl nežinomų priežasčių bendras dopaminerginių nepageidaujamų reiškinių dažnis PRESTO tyrime buvo didesnis nei LARGO tyrime. Neretai nepageidaujami reiškiniai įvairiuose geografiniuose regionuose registruojami skirtingai (PRESTO ir LARGO tyrimai vykdyti skirtingose valstybėse) [4, 5]. PRESTO ir LARGO tyrimuose bendras dopaminerginių nepageidaujamų reiškinių dažnis nepriklausė nuo to, ar pacientai buvo gydomi DA. PRESTO tyrime pridėjus razagilino „Levodopa su DA“ grupėje buvo susijęs su dažnesniu svaiguliu ir haliucinacijomis, lyginant su papildomu gydymu razagilinu „Levodopa be DA“ grupėje. LARGO tyrime vienintelis dopaminerginis nepageidaujamas reiškinys, stebėtas > 5 % pacientų, buvo diskinezija tiek razagilino „Levodopa be DA“, tiek ir placebo „Levodopa su DA“ grupėje.

PRESTO tyrime, vartojant 1 mg razagilino per dieną, bendras dopaminerginių nepageidaujamų reiškinių dažnis nesiskyrė, nepaisant gretutinio gydymo (vartojo KOMT inhibitoriaus ar ne). PRESTO tyrime tiek razagilino, tiek placebo grupėse diskinezijos buvo dažnesnės „su KOMT inhibitoriumi“ kohortoje (atitinkamai 26,5 % ir 14,8 %) nei „be KOMT inhibitoriaus“ kohortoje (atitinkamai 14,0 % ir 7,1 %).

Koreliacijos tarp amžiaus (< 70 arba 70 metų) ir haliucinacijų tikimybės analizė atlikta bendroje PRESTO ir LARGO duomenų bazėje, neatsižvelgiant į tai, ar buvo vartoti DA arba KOMT inhibitoriai. Amžiaus kategorijoje haliucinacijų tikimybė, skiriant razagilino arba placebo, reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,2551$). Gydomo grupėse haliucinacijų tikimybė buvo didesnė vyresniems razagilino vartojantiems pacientams (> 70 metų) nei jaunesniems (šansų santykis [standartinė paklaida] = 0,26 [0,16], 95 % PI 0,0766, 0,8629; $p = 0,0279$). Tai netaikytina placebo grupei (šansų santykis = 0,77 [0,57], 95 % PI 0,1809, 3,2715; $p = 0,7224$).

Literatūra

1. Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. *Arch Neurol* 2005; 62: 241e8.
2. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, et al. 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.
3. Elmer LW for the Parkinson Study Group. Rasagiline is effective and well tolerated in Parkinson's disease (PD) patients with levodopa-related motor fluctuations receiving entacapone. In: Presented at the 10th congress of the European federation of neurological societies, September 25, 2006, Glasgow, Scotland, United Kingdom. p. 1167.
4. Joelson S, Joelson IB, Wallander MA. Geographical variation in adverse event reporting rates in clinical trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1997; 6(Suppl. 3): S31–5.
5. Griffin JP. Survey of the spontaneous adverse drug reaction reporting schemes in fifteen countries. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 22(Suppl. 1): 83S–100S.