

Randomizuotas kontroliuojamas paralelinių grupių Parkinsono ligos tyrimas, gydymą dopamino agonistais papildžius razagilinu

Pagal Robert A. Hauser, et al. *Randomized, Controlled Trial of Rasagiline as an Add-on to Dopamine Agonists in Parkinson's Disease. Movement Disorders* 2014; 29(8).

SANTRAUKA. Dopamino agonistai (DA) – dažnai skiriami pirmo pasirinkimo simptominio Parkinsono ligos (PL) gydymo vaistai. Dažniausiai gydyti keletą metų vien DA tampa nepakankamai veiksminga, todėl reikia arba didinti skiriamo DA dozę, arba gydymą papildyti kitu vaistu nuo Parkinsono ligos. Pridėjus monoaminooksidazės-B (MAO-B) inhibitoriaus prie DA, gali palengvėti PL simptomai. Toks gydymas yra gerai toleruojamas ir saugus. Atliktas 18 savaičių dvigubai koduotas, paralelinių grupių, placebo kontroliuojamas tyrimas, kai nepakankamai veiksmingas ankstyvos PL gydymas dopamino agonistu (ropinirolio 6 mg/d. arba pramipeksolio 1 mg/d.) buvo papildytas 1 mg razagilino per dieną. Pirminė vertinamoji baigtis buvo Vieningos Parkinsono ligos vertinimo skalės (VPLVS) reikšmės (I, II ir III dalies balų suma) pokytis, lyginant razagilino ir placebo grupes tyrimo pradžioje ir po 18 savaičių. Tiriamųjų populiaciją („Intent-to-Treat“) sudarė 321 asmuo, kurių amžiaus vidurkis buvo $62,6 \pm 9,7$ (SN) metų, o sirgimo PL trukmė – $2,1 \pm 2,1$ metų. Tyrime nustatytas reikšmingas pagerėjimas razagilino grupėje pagal VPLVS reikšmę nuo tyrimo pradžios iki 18 savaitės, lyginant su placebo grupe (vidutinis skirtumas \pm standartinis nuokrypis [SN], $-2,4 \pm 0,95$; 95 % pasiklovimo intervalas [PI], $-4,3, -0,5$; $P = 0,012$). Vidutinis pagerėjimas (\pm SN) razagilino grupėje buvo $-3,6 \pm 0,68$, placebo grupėje – $-1,2 \pm 0,68$. Razagilinas buvo gerai toleruojamas, dažniausi nepageidaujami poveikiai (razagiliną lyginant su placebo) buvo galvos svaigimas (atitinkamai 7,4 % ir 6,1 %), mieguistumas (6,8 % ir 6,7 %) ir galvos skausmas (6,2 % ir 4,3 %). Razagilino 1 mg/d. doze papildžius

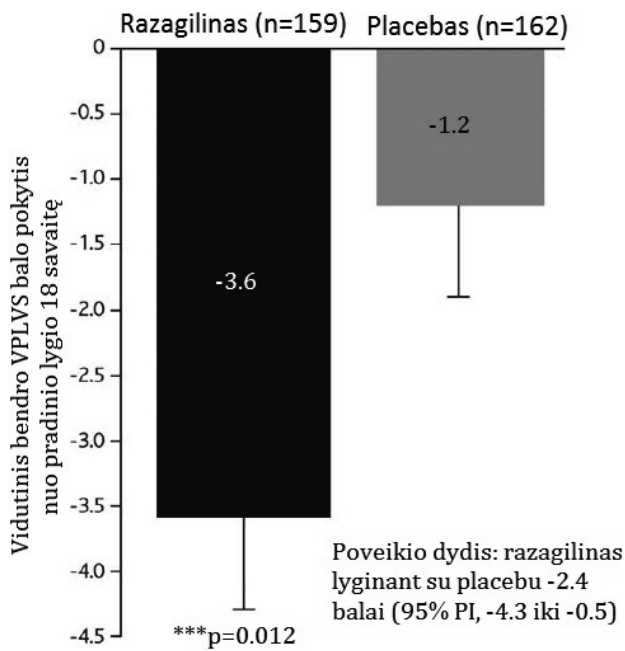
esamą gydymą dopamino agonistais, pasiekiamas statistiškai reikšmingas pagerėjimas ir toks gydymas gerai toleruojamas.

18 savaičių trukmės randomizuotame dvigubai koduotame placebo kontroliuojamame tyrime vertintas 1 mg/d. razagilino, kaip papildomo gydymo, pridėto prie DA, efektyvumas pacientams, sergantiems ankstyva PL, kuriems jų taikomas gydymas nepakankamai kontroliuoja simptomus. Tyrimas atliktas 69 centruose JAV. Pagrindinis įtraukimo į tyrimą kriterijus buvo PL diagnozė, 30 metų amžius, 1–3 ligos stadija pagal Hoehn ir Yahr.

Įtraukti pacientai, vartoję stabilias dopamino agonisto dozes (ropinirolio 6 mg/d. arba pramipeksolio 1 mg/d.), kurių simptomai nebuvo gerai kontroliuojami vartojant šiuos vaistus. Tiriamasis turėjo vartoti DA bent 30 dienų iki tyrimo pradžios, bet ne ilgiau nei 5 metus. Kartu buvo leidžiama vartoti stabilias amantadino ar anticholinerginių vaistų dozes. Pagrindinis neįtraukimo kriterijus buvo levodopos vartojimas ilgiau nei 21 dieną iš eilės ar per 90 dienų iki pirmo vizito, vidutinės ar sunkios motorinės fliuktuacijos, mažesnis nei 26 balų Mini protinės būklės testo įvertinimas, impulsiniai savikontrolės sutrikimai, nekontroliuojama hipertenzija, kliniškai reikšmingas kepenų funkcijos sutrikimas, nėštumas ar žindymas.

Tyrimo metu pacientai vartojo arba 1 mg/d. razagilino, arba placebo. Tiriamieji atvyko 2 vizitams: po 9 ir 18 savaičių. Pirmojo vizito metu, po 9, ir po 18 savaičių vertinta Vieninga Parkinsono ligos vertinimo skalė (VPLVS, I, II ir III dalys), trumpas kvapų identifikavimo testas (B-SIT). Pirmojo vizito metu ir po 18 savaičių vertinta PL kognityvinės funkcijos (SCOPA-cognition) ir 39 punktų PL klausimynas (PDQ-39). 18 savaitę atliktas paciento ir gydytojo bendro įspūdžio apie pagerėjimą vertinimas (PGI-I ir

Straipsnį parengė I. Sereikė (VU MF Neurologijos ir neurochirurgijos klinikos Neurologijos centras)



Pav. Vidutinis bendro VPLVS balo pokytis \pm SN (mažiausių kvadratų metodas)

CGI-I). Viso tyrimo metu buvo registruojami nepageidaujami poveikiai.

Į tyrimą įtraukti 328 pacientai, galutinei analizei panaudoti 321 asmens duomenys. Pacientų amžiaus vidurkis buvo $62,6 \pm 9,7$ (SN) metų, sirgimo PL trukmė – $2,1 \pm 2,1$ metų. Bendras vidutinis VPLVS balas buvo $30,0 \pm 13,83$. Vidutinė ropinirolio dozė tyrimo pradžioje buvo $8,0 \text{ mg} \pm 4,8 \text{ mg/d.}$, vidutinė pramipeksolio dozė – $1,5 \pm 0,9 \text{ mg/d.}$ Atsitiktinai paskyrus, razagilino vartojo 159 pacientai, placebo – 162 pacientai.

Tyrimo metu buvo pasiektas pagrindinis siekiamasis rezultatas. Razagilino grupėje po 18 gydymo savaičių vidutinis VPLVS balas statistiškai reikšmingai pagerėjo $-2,4 \pm 0,95$ balo (95 % PI -4,3, -1,5; $p = 0,012$). Razagilino grupės pacientams vidutinis VPLVS balas pagerėjo nuo pradinio $32,1 \pm 14,37$ balo iki $28,1 \pm 14,35$ balo 18 savaitę (vidutiniškai – $-3,6 \pm 0,68$). Lyginant su placebo, razagilino grupėje reikšmingai pagerėjo VPLVS III dalies (motorinės poskalės) balai ($-1,8 \pm 0,67$, 95 % PI -3,1, -0,5; $p = 0,007$). Skiriant razagilino, reikšmingai pagerėjo bradikinezija ($p = 0,002$), drebbėjimas ($p = 0,005$), posturalinis nestabilumas ar eisena ($p = 0,031$), rigidiškumas

($p = 0,222$). Tačiau VPLVS II dalies (kasdieninė veikla) rezultatai tarp grupių reikšmingai nesiskyrė. Taip pat reikšmingai nesiskyrė ir rezultatai tarp PGI-I bei CGI-I skalių po 18 gydymo savaičių. Nestebėta reikšmingo skirtumo tarp grupių pagal SCOPA-cognition ir PQD-39 vertes bei B-SIT testą.

Iš viso 104 pacientai (64,2 %) razagilino grupėje ir 100 pacientų (61 %) placebo grupėje patyrė nepageidaujamų poveikių, daugiausia lengvų ar vidutinio sunkumo. Dažniausiai nurodyti nepageidaujami poveikiai buvo galvos svaigimas, mieguistumas ir galvos skausmas. 13 (8 %) pacientų razagilino grupėje nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų poveikių, lyginant su 7 (4,2 %) placebo grupėje.

Šiame perspektyviniame randomizuotame dvigubai koduotame tyrime įrodyta, kad, esamą gydymą dopamino agonistais papildžius razagilino 1 mg/d. doze, pasiekiamas statistiškai reikšmingas pagerėjimas, vertinant pagal bendrą ir motorinį VPLVS balą, ir toks gydymas gerai toleruojamas. Šiame tyrime nustatytas mažesnis VPLVS balo pagerėjimas nei razagilino monoterapijos tyrime ar tyrime, kai razagilino pridėta prie levodopos. Tą galima paaiškinti trumpesne tyrimo trukme – 18 savaičių gali nepakakti nustatant nedidelius būklės pokyčius. Taip pat reikia atsižvelgti į skirtingus vaistų veikimo mechanizmus. MAO-B inhibitoriai padidina dopamino koncentraciją sinapsėje, sumažindami dopamino pašalinimą. Tikėtina, kad pacientams, vartojusiems DA, liga yra labiau pažengusi, nei nevartojusiems jokių vaistų, todėl jų endogeninio dopamino produkcija yra mažesnė ir MAO-B inhibitoriai veikia silpniau. Gydymas DA gali aktyvuoti dopamino autoreceptorius, dėl to dar labiau mažėja endogeninio dopamino gamyba. Nors MAO-B inhibitoriai padidina dopamino kiekį sinapsėje, jam reikia konkuruoti su DA dėl prisijungimo prie dopamino receptorių, dalis receptorių gali būti užimti. Ir ropinirolis, ir pramipeksolis turi didesnę afinitetą D3 receptoriams nei pats dopaminas, dėl to neuropsichiatrinis MAO-B inhibitorius gali turėti mažesnę įtaką ir prasčiau suprantama liga. Pradėjus gydymą levodopa, sinapsėje padidėja dopamino kiekis ir MAO-B inhibitoriaus poveikis gali sustiprėti.

Apibendrinant galima pasakyti, kad, razagilino 1 mg/d. doze papildžius esamą gydymą dopamino agonistais, pasiekiamas statistiškai reikšmingas pagerėjimas ir toks gydymas gerai toleruojamas. Dopamino agonistų sąlygojami nepageidaujami reiškiniai nepadažnėja. Taigi, razagilinas yra veiksmingas vaistas Parkinsono ligai gydyti, skiriant jį kaip monoterapiją ar kartu su DA ar levodopa.