论著

文章编号:1000-5404(2014)07-0696-04

甲磺酸雷沙吉兰治疗原发性帕金森病的随机、双盲、安慰剂对照临床试验

李 凤[1],陈 明[2],马勋泰[1],李小刚[1],谭 华[1],何晓英[1],袁 平[1] (646000 四川 泸州,泸州医学院附属医院:神经内科[1],放射科[2])

[摘要] **目的** 观察甲磺酸雷沙吉兰治疗应用左旋多巴治疗但运动症状有波动的原发性帕金森病患者的疗效和安全性。**方法** 采用随机、双盲、安慰剂平行对照临床试验观察甲磺酸雷沙吉兰对应用左旋多巴治疗但运动症状有波动的44例原发性帕金森病患者的疗效,观察16周。根据患者日记记录的"关"和"开"期时间、统一帕金森评定量表(UPDRS)各部分评分相对于基线的变化评定疗效。安全性指标为不良反应、血压、心率、实验室检查值和心电图。**结果** 甲磺酸雷沙吉兰组治疗16周后"关"期时间自基线的(3.18±0.65)h/d缩短至(1.90±0.85)h/d,"开"期时间自基线的(10.74±1.44)h/d延长至(12.05±1.72)h/d,与安慰剂组相比差异均有统计学意义($P<0.05$);甲磺酸雷沙吉兰治疗16周后UPDRSⅡ~Ⅳ各量表总评分及各单项评分均得到显著改善。未出现严重不良事件及不良反应。**结论** 甲磺酸雷沙吉兰治疗应用左旋多巴治疗但运动症状有波动的原发性帕金森病患者有效、安全。

[关键词] 甲磺酸雷沙吉兰;帕金森病;临床试验

[中图法分类号] R742.5; R969.4; R971.5 [文献标志码] A

Efficacy and safety of rasagiline mesylate in treatment of idiopathic Parkinson's disease with motor fluctuations: a randomized, double-blind, parallel-controlled, single-center trial

Li Feng[1], Chen Ming[2], Ma Xuntai[1], Li Xiaogang[1], Tan Hua[1], He Xiaoying[1], Yuan Ping[1] ([1]Department of Neurology, [2]Department of Radiology, Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou, Sichuan Province, 646000, China)

[**Abstract**] **Objective** To observe the efficacy and safety of rasagiline mesylate in levodopa-treated patients with idiopathic Pakinson's disease and motor fluctuations. **Methods** A total 44 Pakinsonian patients with motor fluctuations receiving levodopa for over 8 weeks were recruited in a single-center, 16-week, randomized, double-blind, parallel-controlled trial in our department from January 2012 to September 2013. The efficacy of rasagiline mesylate was assessed using the patient's diary card and the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) score. The safety was assessed on the basis of adverse events, blood pressure, pulse, laboratory measurements and ECG recordings. **Results** There were 1 case from rasagiline mesylate-treated group and 2 from placebo-treated group not completed the 16-week treatment. Rasagiline mesylate decreased the mean "off" time from 3.18±0.65 h/d in base-line to 1.90±0.85 h/d, and increased the "on" time from 10.74±1.44 h/d in base-line to 12.05±1.72 h/d in week 16 at the end of treatment, with significant improvement in comparison to the placebo-treated patients ($P<0.05$). Rasagiline mesylate treatment also improved UPDRSⅡ-Ⅳ scores from 64.00±16.30 in base-line to 45.80±11.54 and all item scores. No adverse event or reaction was observed in rasagiline mesylate-treated group. **Conclusion** Rasagiline mesylate is an effective and safe extender of levodopa treatment for Pakinsonian patients with motor fluctuations.

[**Key words**] rasagiline mesylate; Parkinson's disease; clinical trials

Corresponding author: Li Xiaogang, E-mail: lixg5948@163.com

[通信作者] 李小刚,E-mail: lixg5948@163.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20131231.1046.001.html(2013-12-31)

左旋多巴是治疗帕金森病(Parkinson's disease, PD)的首选药物,治疗数年后其效力已逐渐减退。一些辅助疗法已被研究出来用以增强其疗效。甲磺酸雷沙吉兰即是近年来新近研究出来的一种,化学名为:R-(+)-N-炔丙基-1-氨基茚甲磺酸盐,是一种选择性B型单胺氧化酶抑制剂,能阻止神经递质多巴胺的分解,缓解患者病情发展,疗效好,副作用少。此结论已经在国外的研究中得到证实[1-2]。2005年1月该药获准在以色列上市,2005年6月首次在欧盟国家英国上市,2006年FDA批准在美国上市,用于一线单药早期治疗或左旋多巴的辅助用药合并用于治疗PD。2012年1月至2013年9月本院神经内科进行随机、双盲、安慰剂对照临床试验,进一步评估甲磺酸雷沙吉兰治疗应用左旋多巴治疗但运动症状有波动的原发性帕金森病患者疗效及安全性,并进行随机、双盲设计和控制以及终末揭盲和统计。

1 资料与方法

1.1 研究对象

筛选2012年1月至2013年9月本院神经内科门诊患者。所有患者经详细询问病史、一般查体、神经系统查体,符合2009年英国脑库原发性帕金森病的诊断标准。

纳入标准:①临床诊断为原发性帕金森病的患者;②多巴胺制剂治疗有效,左旋多巴每日剂量≥300 mg,且剂量稳定≥8周者;③"关"期修订的Hoehn和Yahr分级为2~4级者;④运动波动的症状以"剂末现象"或"药效衰退"效应为特点,每日总"关"期时间≥2 h(不包括晨僵);⑤年龄30~75岁,男女不限,女性应为绝经后妇女或者尿妊娠试验阴性;⑥患者或其照料者能够正确填写患者日记;⑦知情同意,自愿参加。签署知情过程符合药物临床试验质量管理规范(GCP)要求。本试验经医院伦理委员会批准。国家食品药品监督管理总局临床研究批件号:2010L03416。

排除标准:①药物、代谢性疾病、脑炎或基底节疾病等原因导致的帕金森综合征和帕金森叠加征(2年之内经CT或MRI确认基底节区域有明确病损者);②严重认知功能障碍,即中学以上:简易智能精神状态检查量表(MMSE)总分≤10分;小学文化程度:MMSE总分≤7分;文盲:MMSE总分≤4分;③严重的精神类疾病;④汉密尔顿抑郁量表(HAMD)总分>10分;⑤临床严重的或不稳定的内科或外科情况不能安全完成本试验;⑥临床严重的或不稳定的心血管疾病;肝肾造血系统等严重原发性疾病;基线前1个月服用了血管扩张剂、中枢兴奋药、镇痛麻醉药等;⑦患者静息心率低于50/min,筛选期卧位收缩压低于100 mmHg,或者存在有症状的体位性低血压;⑧基线前3个月内伴随使用单胺氧化酶A型抑制剂、单胺氧化酶B型抑制剂治疗、COMT抑制剂;⑨过去2年内有药物及酒精滥用史的患者、有严重运动功能障碍的患者、对药物已知成分过敏或过敏体质者、妊娠或哺乳期妇女;⑩1个月内参加其他药物临床试验者。

1.2 方法

1.2.1 试验设计 针对帕金森病患者的随机、双盲、安慰剂平行对照临床试验。按就诊时间顺序随机发放药物。双盲药物由重庆华森制药有限公司制定,研究者与患者均不知情。

1.2.2 干预措施 由重庆华森制药有限公司提供甲磺酸雷沙吉兰、甲磺酸雷沙吉兰模拟剂(安慰剂)及美多芭片。在患者既往服用药物的基础上,试验组给予甲磺酸雷沙吉兰,每天1次,早餐1 h后口服。初始剂量以甲磺酸雷沙吉兰片半片/次开始,共2周;第3周增加至1片/次,连续服用至第14周末;第15周减至半片/次,至第16周末试验结束时停药。对照组给予安慰剂,每天1次,早餐1 h后口服。初始剂量以半片/次开始,共2周;第3周增加至1片/次,连续服用至第14周末;第15周减至半片/次,至第16周末试验结束时停药。

基础用药:试验组与对照组均配合使用多巴胺制剂,试验期间多巴胺制剂的剂量应稳定不变。如患者出现异动症状时,可在保持多巴胺制剂每日总剂量不变的情况下,增加给药次数,减少每次剂量直至异动消失。

试验终点是完成全方案观察,包括2周的筛选期,基线和随后2、6、10、14周和16周的双盲治疗期,共6次访问。提前终止是指在任何时间中止患者继续参加试验。

1.2.3 疗效评价指标 主要指标为治疗16周后"关"期时间相对于基线的变化(患者入选后签订知情同意书,留下电话号码,发放患者日记卡,根据患者日记卡进行评价)。次要指标为治疗6、10、14周后"关"期时间相对于基线的变化;治疗6、10、14、16周后"开"期时间相对于基线的变化;治疗6、14、16周后"关"期时间和"开"期时间占觉醒时间的百分数;治疗6、14、16周后统一帕金森评定量表(UPDRS)Ⅱ~Ⅳ各量表总评分和各单项评分相对于基线的变化。

1.2.4 安全性评价内容 主要为药物不良反应和严重不良反应的监测和记录以及生命体征、体检、不良事件(黑色素瘤发生情况)、实验室检查结果(血常规、肝肾功、尿常规、心电图)。

1.2.5 统计学方法 本研究疗效分析按符合治疗方案(PP)人群分析,安全性按意向性治疗(ITT)人群分析。研究人群的基线资料进行相应的描述性统计量。采用SPSS 15.0统计软件,所有的统计检验均采用双侧检验,$P \leq 0.05$将被认为所检验的差异有统计意义。疗效是通过比较2组从基线到各观察期,疗效评定指标的变化进行分析。采用成组t检验对2组"关"期时间进行比较,采用配对t检验对每组治疗前后的"关"期时间进行比较。以治疗组和研究中心为因子,对2组治疗前后的变化进行方差分析。确认治疗后出现的异常实验室检查结果的患者数和不良事件相对频率,并用Fisher精确检验对2组的差异进行比较。

2 结果

2.1 一般资料

本试验共44例患者进入筛选期,参与随机化分组完成基线评估者共44例,在双输入数据盲态审核无误,并锁定数据库后开盲,进入治疗期的患者44例,甲磺酸雷沙吉兰组22例,安慰剂组22例。未完成16周治疗者3例(6.8%),其中甲磺酸雷沙吉兰组1例(脱落率4.5%),安慰剂组2例(脱落率9.0%),原因均为不满意疗效。2组病例脱落率差异无统计学意义($P>0.05$)。安全性ITT人群44例,按试验方案完成治疗的PP人群共41例,其中甲磺酸雷沙吉兰组21例,安慰剂组20例。

甲磺酸雷沙吉兰组在基线期男女比例为14∶8,年龄(61.41±7.93)岁,帕金森病病程(5.81±3.24)年,左旋多巴治疗(4.84±2.98)年,左旋多巴每日剂量(511.36±158.62)mg/d;安慰剂组男女比例12∶10,年龄(60.27±12.71)岁,帕金森病病程(5.18±3.55)年,左旋多巴治疗(4.65±3.25)年,左旋多巴每日剂量(437.50±120.45)mg/d,2组患者一般资料经统计学分析差异无统计学意义($P>0.05$),具可比性。

2.2 疗效分析

表1结果显示:2组每天"关"期时间在基线间的均值差异无统计学意义($t=0.303$,$P=0.763$)。比较2组治疗前后每天"关"的时间,自基线至16周甲磺酸雷沙吉兰组每人平均每天"关"的时间减少1.28 h,而安慰剂组减少0.51 h($t=2.522$,$P<0.05$)。组内比较:2组治疗16周后每人平均每天"关"期时间较基线有所缩短(甲磺酸雷沙吉兰组$t=7.494$,$P<0.05$,安慰剂组$t=3.087$,$P<0.05$),协方差分析结果显示甲磺酸雷沙吉兰组在治疗期间的每个观察时点的"关"期时间均短于安慰剂组,2组的校正均值差异均有统计学意义($P<0.05$)。自基线至16周甲磺酸雷沙吉兰组每人平均每天"开"期时间增加1.31 h($t=6.081$,$P<0.001$),安慰剂组增加0.89 h($t=5.459$,$P<0.05$),2组"开"期时间均值差异有统计学意义($P<0.05$)。

2组UPDRS评分的比较提示基线期2组各项得分均值的差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗6、14、16周后UPDRSⅡ~Ⅳ各量表总评分和各单项评分相对于基线的变化均有下降,安慰剂组评分也有下降,但不如甲磺酸雷沙吉兰组明显。协方差分析结果显示,2组UPDRSⅡ、Ⅳ、Ⅱ~Ⅳ得分均值差异无统计学意义($P>0.05$),但甲磺酸雷沙吉兰组治疗6、14周及16周后UPDRSⅢ得分均值明显低于安慰剂组,2组差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 安全性分析

44例患者纳入安全性分析。试验中未见严重不良事件发生,未出现不良反应。2组治疗前后生命体征均平稳,血、尿常规、肝肾功能及心电图等各项实验室检查结果试验前后无明显异常变化($P>0.05$)。

3 讨论

PD主要是由于黑质纹状体的多巴胺能神经系统变性引起,临床主要表现为静止性震颤、运动迟缓、肌强直及姿势步态异常等[3]。药物治疗上以左旋多巴为主。随着左旋多巴治疗帕金森病的口服剂量逐渐增大,服药时间逐渐缩短,其效力已减弱,开关现象、运动症状的波动及药物耐受等不良反应的发生率也不断增加。因此需要寻找能够增强左旋多巴疗效的药物以改善PD患者长期服用该药后出现的不良反应。脑内单胺氧化酶(MAO-B)是多巴胺分解代谢的关键酶之一,在多巴胺分解代谢同时产生一些自由基,引起氧化应激使神经元死亡。有研究表明抑制MAO-B能增加纹状体和血液中的多巴胺含量,而且在PD患者中MAO-B抑制剂能延长和加强多巴胺的诱生,增加锥体外系运

表1 2组患者治疗前后主要疗效参数的比较($\bar{x}\pm s$)

项目	甲磺酸雷沙吉兰组($n=21$)					安慰剂组($n=20$)				
	基线	第6周	第10周	第14周	第16周	基线	第6周	第10周	第14周	第16周
关时间(h/d)	3.18±0.65	2.59±0.67[a]	2.32±0.64[a]	1.91±0.74[a]	1.90±0.85[a]	3.12±0.74	2.99±0.78[a]	2.83±0.83[a]	2.68±0.90[a]	2.61±0.94[a]
开时间(h/d)	10.74±1.44	11.33±1.46[a]	11.62±1.69[a]	12.01±1.74[a]	12.05±1.72[a]	11.56±1.75	11.69±1.63[a]	11.85±1.77[a]	12.41±1.68[a]	12.45±1.88[a]
UPDRSⅡ	32.62±8.33	27.62±6.68	–	23.86±7.19	24.29±7.52	28.70±10.15	27.35±9.56	–	25.90±9.16	26.55±9.23
UPDRSⅢ	28.33±10.79	20.43±8.72[a]	–	18.24±6.70[a]	18.57±7.10[a]	26.50±8.78	25.95±8.34[a]	–	23.40±8.90[a]	24.05±8.86[a]
UPDRSⅣ	3.09±0.54	3.04±0.49	–	2.90±0.43	2.95±0.38	3.05±0.39	3.10±0.44	–	3.05±0.39	3.05±0.39
UPDRSⅡ~Ⅳ	64.00±16.30	53.09±12.71	–	45.00±10.91	45.80±11.54	58.25±15.60	55.40±14.42	–	52.35±15.14	53.65±14.71
关期时间占觉醒时间百分数(%)	22.28±5.51	19.80±4.90	16.84±4.78	13.92±5.59	12.66±5.05	21.45±5.35	20.54±5.46	19.74±6.16	18.19±8.40	17.92±7.26
开期时间占觉醒时间百分数(%)	77.71±5.51	80.19±4.90	83.15±4.78	86.07±5.59	86.33±5.05	78.54±5.35	79.45±5.46	80.25±6.16	81.80±8.40	82.07±7.26

a:$P<0.05$,与基线比较;–:未做

动中枢的多巴胺水平[4]。甲磺酸雷沙吉兰是一种新型的选择性的,第2代不可逆的MAO-B抑制剂[5],主要化学结构为N-炔丙基,能有效抑制MAO-B活性,阻断脑内多巴胺分解,同时其可升高纹状体内多巴胺细胞外水平,升高后的多巴胺水平及其后多巴胺能活性的升高可调节多巴胺能运动功能障碍[6]。另外,与其他抗PD药物不同的是,甲磺酸雷沙吉兰还具有神经保护作用、神经成形作用和长期增效作用[7]。可作为一线单药早期治疗或左旋多巴的辅助用药合并用于治疗PD。

本研究采用随机、双盲,安慰剂为对照,对经左旋多巴治疗但运动症状有波动的原发性帕金森病患者给予甲磺酸雷沙吉兰,以几种不同的疗效指标证明其疗效及安全性。结果表明,患者日记卡显示甲磺酸雷沙吉兰使"关"期时间缩短,"开"期时间延长,与基线相比,甲磺酸雷沙吉兰组治疗16周后"关"期时间明显缩短。治疗6、14、16周后UPDRSⅡ~Ⅳ各量表总评分和各单项评分均得到显著改善。这些发现与其他研究结果一致[2,8-9]。文献[10-11]报道在辅助治疗中患者应用甲磺酸雷沙吉兰后出现的运动障碍、跌倒、体位性低血压、便秘等是最常见的不良反应。作为左旋多巴的辅助治疗药物,甲磺酸雷沙吉兰可能引起强大的多巴胺能不良反应,并使原有的运动障碍加剧。Keating等[12]报道雷沙吉兰作为单药治疗或多巴胺的辅助用药治疗PD,耐受性均良好,不易产生不良反应。而Hanagasi等[13]的研究则发现雷沙吉兰还可改善无痴呆的帕金森病患者的认知障碍。本研究21例服用甲磺酸雷沙吉兰的患者均未出现任何不良反应,随访期间患者生命体征平稳,治疗前后血常规、尿常规、肝肾功能及心电图等各项实验室检查指标亦无异常改变,2组之间差异无统计学意义。

总之,甲磺酸雷沙吉兰作为左旋多巴的辅助药物治疗应用左旋多巴治疗但运动症状有波动的原发性帕金森病患者的疗效明确而且安全。本研究病例数较少,其远期疗效和安全性有待扩大临床试验进一步验证。

参考文献:

[1] Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease[J]. Arch Neurol, 2004, 61(4): 561-566.

[2] Rascol O, Brooks D J, Melamed E, *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 [J]. Lancet, 2005, 365(9463): 947-954.

[3] Wenning G K, Litvan I, Tolosa E. Milestones in atypical and secondary Parkinsonisms[J]. Mov Disord, 2011, 26(6): 1083-1095.

[4] Youdim M B, Riederer P F. A review of the mechanisms and role of monoamine oxidase inhibitors in Parkinson's disease[J]. Neurology, 2004, 63(7 Suppl 2): S32-S35.

[5] Bar-Am O, Weinreb O, Amit T, *et al*. The neuroprotective mechanism of 1-(R)-aminoindan, the major metabolite of the anti-parkinsonian drug rasagiline[J]. J Neurochem, 2010, 112(5): 1131-1137.

[6] Chen J J, Swope D M. Clinical pharmacology of rasagiline: a novel, second-generation propargylamine for the treatment of Parkinson disease [J]. J Clin Pharmacol, 2005, 45(8): 878-894.

[7] Youdim M B, Maruyama W, Naoi M. Neuropharmacological, neuroprotective and amyloid precursor processing properties of selective MAO-B inhibitor antiparkinsonian drug, rasagiline[J]. Drugs Today (Barc), 2005, 41(6): 369-391.

[8] Tolosa E, Stern M B. Efficacy, safety and tolerability of rasagiline as adjunctive therapy in elderly patients with Parkinson's disease[J]. Eur J Neurol, 2012, 19(2): 258-264.

[9] Zhang L, Zhang Z, Chen Y, *et al*. Efficacy and safety of rasagiline as an adjunct to levodopa treatment in Chinese patients with Parkinson's disease: a randomized, double-blind, parallel-controlled, multi-centre trial[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2013, 16(7): 1529-1537.

[10] Thebault J J, Guillaume M, Levy R. Tolerability, safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rasagiline: a potent, selective, and irreversible monoamine oxidase type B inhibitor[J]. Pharmacotherapy, 2004, 24(10): 1295-1305.

[11] Siddiqui M A, Plosker G L. Rasagiline[J]. Drugs Aging, 2005, 22(1): 83-91.

[12] Keating G M, Lyseng-Williamson K A, Hoy S M. Rasagiline: a guide to its use in Parkinson's disease[J]. CNS Drugs, 2012, 26(9): 781-785.

[13] Hanagasi H A, Gurvit H, Unsalan P, *et al*. The effects of rasagiline on cognitive deficits in Parkinson's disease patients without dementia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study [J]. Mov Disord, 2011, 26(10): 1851-1858.

(**收稿**:2013-09-11;**修回**:2013-12-06)

(编辑 王小寒)