

雷沙吉兰联合左旋多巴治疗帕金森病的 Meta 分析

张 文 路宁维 杨 焯 袁海玲 赵 静

【摘要】 目的 系统评价雷沙吉兰联合左旋多巴治疗帕金森病(PD)的有效性与安全性。方法 检索英文数据库: Cochrane library、PubMed 和中文数据库: CNKI、WanFang、VIP 检索时间从建库至 2014 年 11 月,收集雷沙吉兰联合左旋多巴治疗 PD 的随机对照试验。由 2 名研究者严格按照纳入与排除标准独立筛选文献,提取资料并评价质量后,使用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。结果 最终纳入 5 个随机对照试验,共计 1084 例 PD 患者。Meta 分析结果显示:雷沙吉兰联合左旋多巴在缩短关期时间、延长开期时间方面优于安慰剂联合左旋多巴,且有显著性差异(MD = -0.99, 95% CI(-1.25, -0.73), $P < 0.00001$; MD = 0.81, 95% CI(0.54, 1.09), $P < 0.00001$);在心血管系统、神经系统、消化系统不良事件发生率方面相当,其差异无统计学意义(OR = 1.97, 95% CI(0.69, 5.65), $P = 0.21$; OR = 1.24, 95% CI(0.85, 1.82), $P = 0.26$; OR = 2.04, 95% CI(0.68, 6.15), $P = 0.21$)。结论 本系统评价结果表明,雷沙吉兰联合左旋多巴治疗 PD,可显著缩短关期时间、延长开期时间,且安全可靠。

【关键词】 帕金森病;雷沙吉兰;左旋多巴;系统评价;Meta 分析

【中图分类号】 R742.5

【文献标志码】 A

【文章编号】 1008-9926(2015)5-0402-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1008-9926.2015.05.010

A Meta-Analysis of Rasagiline Combined with Levodopa for Treatment of Parkinson's Disease

ZHANG Wen, LU Ning-wei, YANG Xuan, YUAN Hai-ling, ZHAO Jing

Department of Pharmacy, Anning Branch, General Hospital of Lanzhou Military Command, Lanzhou 730070, China

【Abstract】 Objective To assess the safety and efficacy of rasagiline combined with levodopa in the treatment of Parkinson's disease(PD). **Methods** Data on random controlled trails of rasagiline combined with levodopa for PD were collected from Cochrane library, PubMed, CNKI, WanFang and VIP from the date of establishment to November 2014. Two reviewers independently screened the studies, extracted the data and assessed the quality according to the inclusion and exclusion criteria. Meta-analysis was conducted with RevMan 5.3 software. **Results** A total of 5 randomized controlled trials (RCTs) involving 1084 PD patients were included. The results of Meta-analysis showed that compared with placebo combined with levodopa, rasagiline combined with levodopa led to much greater improvement in daily on time and off time in participants with idiopathic PD with statistically significant differences (daily on time: MD = -0.99, 95% CI(-1.25, -0.73), $P < 0.00001$; daily off time: MD = 0.81, 95% CI(0.54, 1.09), $P < 0.00001$), but there was no significant difference in the adverse event incidence associated with the cardiovascular system, nervous system, or digestive system. **Conclusion** Rasagiline combined with levodopa is a safe combination therapy for PD, and significant improvement in daily on time and daily off time can be achieved based on this systematic review.

【Key words】 Parkinson's disease; rasagiline; levodopa; systematic review; Meta-analysis

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的慢性神经系统退行性疾病。自 1817 年詹姆斯·帕

金森首次对 PD 描述以来,全球 PD 的发病率约(4.9~19)/10 万人/年,发病高峰多集中于 70~79 岁^[1]。目前 PD 最有效的治疗方法仍为左旋多巴(Levodopa)的长期替代疗法^[2]。然而,随着治疗疗程的延长,左旋多巴会引起明显的运动波动、异动症等远期不良反应^[3]。雷沙吉兰(Rasagiline, Azilect, N-Propargyl-1(R)-aminoindan)是一种新型不可逆单胺氧化酶 B(MAO-B)选择性抑制剂,可抑制多巴胺降

作者简介:张 文,硕士。研究方向:临床药学。Tel: 13679439560; E-mail: zhwen1128@163.com

作者单位:730070 甘肃兰州,兰州军区兰州总医院安宁分院药剂科

通讯作者:杨 焯, Tel: 13919341333; E-mail: 13919341333@163.com

解 增加多巴胺蓄积;同时减少突触前膜对多巴胺的再摄取,促进多巴胺的释放,改善 PD 患者的临床症状^[4]。雷沙吉兰既可单一用药,也可作为左旋多巴的辅助用药用于有剂末波动现象的 PD 患者。Caj JP 等^[5]通过纳入 3 个研究,评价了两药联用治疗 PD 的有效性和安全性,但其纳入样本量小,未更新近年文献,缺乏中国人群研究。本文旨在从循证医学角度,通过系统评价的方法,评价雷沙吉兰联合左旋多巴治疗 PD 的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准 (1) 研究类型 随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。(2) 研究对象 符合原发性 PD 的诊断^[6],Hoehn 和 Yahr^[7] 分级小于 5 级。排除有药物使用禁忌、PD 手术患者、继发性 PD 综合征、严重抑郁和心理障碍、严重消化系统疾病、严重肝功损害、肾功损害及血液疾病、妊娠及哺乳期妇女。(3) 干预措施 治疗组(T):采用雷沙吉兰联合左旋多巴治疗;对照组(C):采用安慰剂联合左旋多巴治疗。(4) 结局指标 开期时间,关期时间,心血管系统、神经系统及消化系统不良事件发生率。

1.2 检索策略 以 Parkinson disease、Rasagiline、Azilect、Agilect 和 Levodopa 为英文检索词,计算机检索 PubMed、Cochrane Library;以帕金森病、雷沙吉兰、甲磺酸雷沙吉兰、左旋多巴为中文检索词,计算机检索 CNKI、WanFang、VIP^[8],同时追溯纳入研究的参考文献。由 2 位研究者独立检索,检索时限截止 2014 年 11 月。

1.3 资料提取 由 2 名研究者独立阅读所检索文献的题目、摘要及全文,根据纳入、排除标准筛选文献,对结果进行交叉核对,如遇分歧,咨询第 3 位研究者协助判断。资料提取内容主要包括:纳入研究的作者、发表时间、样本量、研究对象的一般情况、干预措施、结局指标。

1.4 质量评价 纳入研究的方法学质量评价由 2 位研究者按照 Cochrane 系统评价员手册 5.0.2 中对 RCT 的偏倚风险评价工具进行。方法学质量评价,包括随机方法、隐蔽分组方法、盲法、不完整数据报告、选择性报告研究结果和其它偏倚来源 6 方面。

1.5 统计分析 采用 RevMan5.3 统计软件进行 Meta 分析。用 χ^2 检验对纳入研究的结果进行异质性检验,若无异质性($P \geq 0.05$, $I_2 \leq 50\%$),采用固

定效应模型进行分析;若存在异质性($P < 0.05$, $I_2 > 50\%$),分析异质性来源,采用随机效应模型进行分析。没有报告标准差(SD)的连续数据,使用 RevMan5.3 统计软件的通用逆方差技术生成数据,并采用随机效应模型进行分析。计数资料采用相对危险度(OR)作为分析统计量,计量资料则采用加权均方差(MD),各效应量均以 95% CI 表示。对无法合并的指标进行描述性分析。

2 结果

2.1 检索结果 初检出相关文献 186 篇,去除数据库重复收录的 16 篇,剩余 170 篇,阅读文献题目和摘要初筛 10 篇,阅读全文复筛 5 篇,最终纳入 5 个 RCT^[9-13],共 1084 例 PD 患者,其中中文文献 1 篇,英文文献 4 篇(治疗组 538 例,对照组 546 例),诊断均为 PD 患者。

2.2 纳入研究的基本特征 所有纳入研究均进行一致性分析,纳入文献的基本特征见表 1。

表 1 纳入研究基本特征

纳入研究	例数/ <i>n</i>	干预措施/ <i>n</i>		随访时间/ 周	结局 指标
		T	C		
Rabey 2000 ^[9]	31	18	13	18	③
Rascol 2005 ^[10]	460	231	229	18	①②③④⑤
PRESTO 2005 ^[11]	308	149	159	26	①②④⑤
Zhang L 2013 ^[12]	244	119	125	12	①②③④⑤
李凤 2014 ^[13]	41	21	20	16	①②

注: T: 治疗组,雷沙吉兰 + 左旋多巴; C: 对照组,安慰剂 + 左旋多巴; ①开期时间; ②关期时间; ③④⑤分别为心血管系统、神经系统、消化系统不良事件发生率。

2.3 纳入研究的方法学质量评价 纳入的 5 个 RCT^[9-13] 均采用随机分组,1 例报告随机方法;纳入研究均未描述是否采用分配隐藏;5 个研究报告使用了双盲,但未报告具体的施盲对象;5 项研究均有不完整数据报告和选择性偏倚;各研究的其他偏倚均不清楚。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 开期时间变化 4 个研究^[10-13] 报道了 2 组比较治疗 PD 的日常开期时间变化,各研究间无异质性($P = 0.98$, $I_2 = 0\%$),但标准误差采用软件生成数据,采用随机效应模型。Meta 分析结果显示,治疗组优于对照组,其差异有统计学意义(MD = 0.81, 95% CI(0.54, 1.09), $P < 0.00001$),见图 1。

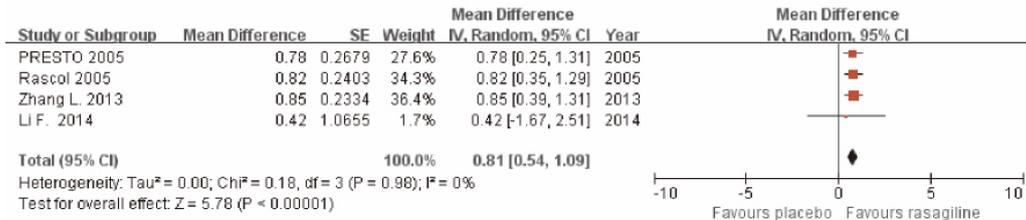


图 1 开期时间变化的 Meta 分析

2.4.2 关期时间变化 4 个研究^[10-13]报道了两组比较治疗 PD 的日常关期时间变化,各研究间无异质性 ($P = 0.30$, $I_2 = 19%$),但标准误差采用软件生成数据,采用随机效应模型。Meta 分析结果显示,治疗组优于对照组,其差异有统计学意义 (MD = -0.99, 95% CI (-1.25, -0.73), $P < 0.00001$) ,见图 2。

2.4.3 心血管系统不良事件发生率 3 个研究^[9-10, 12]报道了两组比较治疗 PD 的心血管系统不良事件发生率,各研究间无异质性 ($P = 0.43$, $I_2 = 0%$),采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,两组发生率相当,其差异无统计学意义 (OR = 1.97, 95% CI (0.69, 5.65), $P = 0.21$) ,见图 3。

2.4.4 神经系统不良事件发生率 3 个研究^[10-12]报道了两组比较治疗 PD 的神经系统不良事件发生率,各研究间无异质性 ($P = 0.29$, $I_2 = 19%$),采用固

定效应模型。Meta 分析结果显示,两组发生率相当,其差异无统计学意义 (OR = 1.24, 95% CI (0.85, 1.82), $P = 0.26$) ,见图 4。

2.4.5 消化系统不良事件发生率 3 个研究^[10-12]报道了两组比较治疗 PD 的消化系统不良事件发生率,各研究间存在异质性 ($P = 0.01$, $I_2 = 76%$),采用随机效应模型。Meta 分析结果显示,两组发生率相当,其差异无统计学意义 (OR = 2.04, 95% CI (0.68, 6.15), $P = 0.21$) ,见图 5。

3 讨论

雷沙吉兰作为第二代高选择性不可逆 MAO-B 抑制剂,可减少左旋多巴的消耗,提高生物利用度,增加进入脑中左旋多巴的含量,对于出现波动事件的患者,与左旋多巴联合应用可延长左旋多巴的作

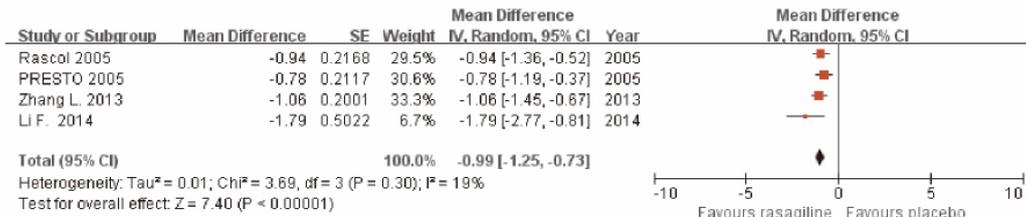


图 2 关期时间变化的 Meta 分析



图 3 心血管系统不良事件发生率的 Meta 分析



图 4 神经系统不良事件发生率比较的 Meta 分析

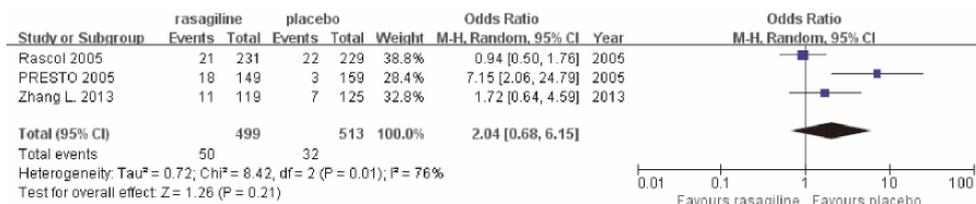


图 5 消化系统不良事件发生率比较的 Meta 分析

用时间,减少其用量,且不降低疗效,从而使临床症状得到较好控制^[14-15]。帕金森病开关现象是一种特殊的临床表现,多见于病情较为严重的帕金森病患者,其中开期为临床症状突然缓解,而关期为临床症状加重。本研究结果显示,治疗组与对照组比较,可更好地缩短关期时间、延长开期时间;并在神经系统、心血管系统、消化系统的不良事件发生率无显著性差异。表明雷沙吉兰与左旋多巴联合治疗 PD 具有良好的用药有效性及安全性。

本 Meta 分析建立在国内外雷沙吉兰联合左旋多巴治疗 PD 原始研究结果基础上,纳入了 5 项符合本研究纳入、排除标准的研究,共计 1084 例患者,样本量较大,除 1 项研究^[13]外,其余均为多中心大样本研究,记录时间为 12~26 周,病程完整。5 项研究方法学质量相对较高,均实施随机、双盲,且 1 项研究^[12]描述了具体的随机方法。本 Meta 分析纳入研究还存在以下局限性,从而会影响结果的论证强度:(1)大多数研究均未提及样本量估算的依据,少数研究样本量较小,这将导致检验效能低;(2)所纳入研究在药物的使用时间、疗程上不一致,这对最终的测量指标将会产生一定的影响;(3)本 Meta 分析纳入研究未描述是否实施了隐蔽分组,可能夸大疗效;(4)纳入研究对部分结果采用不同的统计量,致使有些试验不能合并,无法得出统一结论。总体而言,本 Meta 分析纳入研究质量尚可,对结果有一定的论证强度,但在上述几点仍需改进。

综上所述,本 Meta 分析结果表明,雷沙吉兰与安慰剂相比,其辅助左旋多巴治疗早期和晚期 PD 可取得较好疗效,不良事件较安慰剂组未见明显增加。由于受文种限制,文献检索时仅使用中、英文,搜索的数据库有限,因此结果可能存在选择性偏倚,结论仍需开展更多高质量研究加以验证,以便为临床决策提供更可靠的证据。

[参考文献]

- [1] Twelves D, Perkins K, Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease [J]. *Mov Disord* 2003(18): 19-31
- [2] Cotzias GC, Van Woert MH, Schiffer LM. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism [J]. *N Engl J Med* 1961(276): 314-379

- [3] Nyholm D. Duodopa treatment for advanced Parkinson's disease: a review of efficacy and safety [J]. *Parkinsonism Relat Disord* 2012, 18(8): 916-929
- [4] Chen JJ, Swope DM. Clinical pharmacology of rasagiline: a novel, second-generation propargylamine for the treatment of Parkinson disease [J]. *J Clin Pharmacol* 2005, 45(8): 878-894
- [5] Caj JP, Chen WJ, Lin Y, et al. Safety and efficacy of rasagiline in addition to levodopa for the treatment of idiopathic parkinson's disease: A meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Eur Neurol* 2015(73): 5-12
- [6] 蒋雨平,王坚,丁正同,等.原发性帕金森病的诊断标准 [J]. *中国临床神经科学* 2006, 14(1): 40-45
- [7] Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality [J]. *Neurology* 1967, 17(5): 427-442
- [8] 邓可刚.循证医学证据的检索步骤与检索系统的选择 [J]. *中国循证医学杂志* 2004, 4(9): 634-637
- [9] Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al. 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 [J]. *Lancet* 2005(365): 947-954
- [10] The Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson's disease and motor fluctuations - the PRESTO study [J]. *Arch Neurol* 2005(62): 241-248
- [11] Rabey JM, Sagi I, Huberman M, et al. Rasagiline mesylate, a new MAO-B inhibitor for the treatment of Parkinson's disease: a double-blind study as adjunctive therapy to levodopa [J]. *Clin Neuropharmacol* 2000(23): 324-330
- [12] 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): 1529-1537
- [13] 李凤, 陈明, 马勋泰, 等. 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 [J]. *第三军医大学学报* 2014, 36(7): 696-699
- [14] Kathryn DG, Vanessa KH. Adjunctive therapy in Parkinson's disease: the role of rasagiline [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2012, 9(1): 285-294
- [15] 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

(收稿日期: 2015-03-18; 修回日期: 2015-05-21)

(本文编辑 狄亚敏)