

# Применение нового ингибитора MAO-B — разагилина для лечения моторных флюктуаций при болезни Паркинсона

О.С. ЛЕВИН

## The use of a new MAO B inhibitor razagiline in the treatment of motor fluctuations in Parkinson's disease

O.S. LEVIN

Кафедра неврологии Российской медицинской академии последипломного образования, Центр экстрапирамидных заболеваний, Москва

Основой лечения болезни Паркинсона (БП) по-прежнему являются препараты леводопы, остающиеся самым эффективным противопаркинсоническим средством, которое рано или поздно приходится назначать каждому пациенту [1, 4]. Тем не менее главной проблемой длительной терапии препаратами леводопы является развитие у большинства моторных флюктуаций и дискинезий, которые связаны как с действием препарата, так и с течением самого дегенеративного процесса [1, 2, 5]. Вероятность развития флюктуаций увеличивается с длительностью лечения леводопой и продолжительностью самого заболевания [13]. После 4—6 лет лечения леводопой моторные флюктуации развиваются у 30—50% пациентов, а спустя 10 лет терапии леводопой — у 60—85% пациентов [2]. В 15-летнем исследовании, проведенном в Сиднее (Австралия), частота флюктуаций к концу исследования достигла 96% [14]. Таким образом, рано или поздно моторные флюктуации в том или ином виде развиваются практически у всех пациентов, принимающих леводопу.

Особенно высок риск развития моторных флюктуаций у пациентов с ранним началом БП: колебания эффекта леводопы развиваются более чем у 90% из них уже в первые 3 года после начала лечения леводопой [2, 5]. На вероятность развития флюктуаций влияют также тяжесть заболевания, длительность лечения леводопой и ее кумулятивная доза [13]. Так, в исследовании ELLDOPA на фоне 40-недельного приема леводопы в относительно высокой дозе (600 мг/сут) они отмечены почти у 30% пациентов [23]. Флюктуации моторных функций дополняются флюктуациями немоторных проявлений и дискинезиями, что усугубляет их дезадаптирующее влияние. На развернутой и поздней стадиях заболевания флюктуации становятся одним из наиболее важных факторов, ограничивающих жизнедеятельность и ухудшающих качество жизни пациентов [3].

Для коррекции флюктуаций предложены различные методы, предполагающие оптимизацию схемы приема леводопы (например, увеличение частоты приема препарата леводопы или применение препарата леводопы с замедленным высвобождением), повышение степени ее всасывания (например, прием препарата за 1 ч до приема пищи), добавление препарата к леводопе другого средства, удлиняющего ее эффект (например, ингибитора КОМТ или агониста дофаминовых рецепторов) и т.д. [1, 3, 5, 15]. Но несмотря на это, у многих пациентов при применении этих мер по отдельности или в комбинации не удается достичь желаемого эффекта. Последним ресурсом коррекции флюктуаций является стереотаксическое вмешательство: стиму-

ляция глубинных структур мозга, прежде всего субталамического ядра, которое позволяет компенсировать состояние у многих пациентов. Тем не менее сохраняется потребность в новых лекарственных средствах, способных корректировать флюктуации и делать эффект препаратов леводопы более стабильным и предсказуемым.

### Применение ингибиторов MAO при болезни Паркинсона

Моноаминоксидаза (MAO), являясь ключевым ферментом метаболизма моноаминов, играет важную роль в функционировании моноаминергических систем и служит мишенью для нейротропных средств. MAO типа А в основном обеспечивает окислительное дезаминирование норадреналина и серотонина. MAO-B метаболизирует фенилэтиламин, но не действует на норадреналин и серотонин. Тирамин и дофамин примерно в одинаковой степени метаболизируются обеими формами MAO [32]. Блокаторы MAO-A применяются преимущественно для лечения депрессии и тревоги, а селективные ингибиторы MAO-B — для лечения БП. Механизм действия ингибиторов MAO-B заключается в торможении распада дофамина, который в частности выделялся в синапс. Это приводит к усилению дофаминергической передачи. При БП, а также с возрастом активность MAO-B повышается, что может являться основанием для применения этого класса средств. В эксперименте было показано, что ингибитор MAO-B повышает продукцию дофамина после приема леводопы и способствует усилению его высвобождения, таким образом, он может усиливать эффект леводопы [32].

Первым селективным ингибитором MAO типа В, который стал применяться при БП, был селегилин. В 70—80-х годах прошлого века он довольно широко использовался в клинической практике, особенно в связи с предположением о его нейропротекторном эффекте [5]. Однако нейропротекторный эффект в масштабном исследовании DATOP [21] подтвердить не удалось. Симптоматический эффект оказался небольшим, особенно при моторных флюктуациях, и в связи с появлением более эффективных средств, таких как современные агонисты дофаминовых рецепторов или ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы. Из-за относительно частых побочных эффектов, особенно у пожилых, препарат в клинической практике в последние годы применялся сравнительно редко [30, 32]. Нет достаточных данных, которые бы подтверждали эффективность селегилина у больных с моторными флюктуациями на поздних стадиях БП [15, 20].

Селективный необратимый ингибитор MAO-B второго поколения разагилин блокирует данный фермент примерно в 10 раз сильнее селегилина [8, 32]. Препарат производится компанией «Тева» под торговым названием Азилект. По химической структуре он представляет собой N-пропаргил-1-

© О.С. Левин, 2008

*Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova* 2008;108:9:91—96

(R)аминоиндан. Хотя разагилин имеет тот же механизм действия, что и селегилин, при его метаболизме не образуется метамфетамин, с которым связана значительная часть побочных эффектов селегилина [25, 32]. Более того, основным метаболитом разагилина — аминоиндан улучшает двигательные и когнитивные функции в экспериментальных моделях и может таким образом усиливать эффект основного препарата. Клиническая эффективность и безопасность разагилина (азилекта) как на ранних, так и на поздних стадиях БП тщательно изучены в серии крупных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований [22, 24, 27, 29, 31].

В 2005 г. разагилин был одобрен для применения при БП в странах Евросоюза, а в 2006 г. — в США. Препарат применяется как на ранней стадии БП, позволяя отсрочить назначение леводопы и тем самым отодвинуть момент развития флюктуаций, так и для их коррекции у больных с уже развившимися флюктуациями на развернутой и поздней стадиях БП [15, 20]. Американская академия неврологии, разрабатывая рекомендации по лечению моторных флюктуаций у больных БП, отнесла разагилин (наряду с ингибитором КОМТ энтакапоном) к препаратам, эффективность которых при флюктуациях доказана наиболее убедительно (уровень доказательности А) [20]. К сходному заключению пришли и эксперты Европейской федерации неврологических обществ, сформулировав его в рекомендациях по лечению поздней стадии БП [15].

### Влияние разагилина на выраженность моторных флюктуаций

Убедительные доказательства эффективности разагилина у больных БП с моторными флюктуациями получены в двух крупных рандомизированных клинических исследованиях, результаты которых были опубликованы в 2005 г. [24, 27].

Исследование PRESTO (Parkinson's Rasagiline: Efficacy and Safety in the Treatment of «Off») [24] было проведено в 57 центрах США и Канады. В него были включены 472 больных и длительность исследования составляла 26 нед. Больные были рандомизированы на 3 группы: 164 и 149 пациентам дополнительно к препаратам леводопы назначался разагилин соответственно в дозе 0,5 мг 1 раз в сутки и 1 мг 1 раз в сутки, 159 пациентов принимали плацебо. Исследование LARGO (Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily) [27] продолжительностью 18 нед проводилось в 74 центрах Европы, Израиля и Аргентины и включало 687 пациентов. Дизайн LARGO предусматривал наличие трех параллельных групп, в одной из которых 231 пациенту назначали разагилин в дозе 1 мг, в другой — 227 больным назначали энтакапон в дозе 200 мг с каждым приемом леводопы, в третьей — 229 пациентов получали плацебо.

В обоих исследованиях принимали участие пациенты с длительностью периода «выключения» не менее 2,5 ч в день, несмотря на оптимальную противопаркинсоническую терапию (прием леводопы не менее 3 раз в день, не включая приема в ночное время), при этом стадия по Хен и Яру в период «выключения» была ниже 5. До включения в исследование схема приема леводопы была стабильной не менее 14 дней. Суточная доза леводопы в исследовании PRESTO составила 750—821 мг, в исследовании LARGO — 697—722 мг. Во время исследования допускался прием других противопаркинсонических препаратов в стабильной дозе за исключением селегилина и толкапона в исследовании PRESTO и селегилина, толкапона, энтакапона в исследовании LARGO. Так, в обоих исследованиях около 70% пациентов принимали агонисты дофаминовых рецепторов. Кроме того, в исследовании LARGO не включались пациенты, ранее принимавшие энтакапон. В первые 6 нед исследования разрешалось снижать дозу леводопы при появлении или усилении дискинезий или возвращать ее обратно к прежнему уровню, затем доза леводопы должна была оставаться стабильной [27]. Первичным показателем эффективности в обоих исследованиях было снижение общей длительности пе-

риода «выключения» в течение суток, измеряемой на основе дневников пациентов. Исходная длительность периода «выключения» в обоих исследованиях была примерно одинаковой: в исследовании PRESTO она составила 6,0—6,3 ч, в исследовании LARGO — 5,55—5,60 ч.

Способность разагилина уменьшать выраженность моторных флюктуаций оказалась примерно равной в обоих исследованиях [24, 27]. На фоне приема разагилина в дозе 1 мг 1 раз в день общая длительность периода «выключения» в течение суток уменьшалась на 1,18 ч (PRESTO) и 1,85 ч (LARGO), тогда как при приеме плацебо — соответственно на 0,40 и 0,91 ч (различие с плацебо в обоих исследованиях было статистически достоверным). Статистически достоверным (в сравнении с плацебо) оказалось и снижение длительности периода «выключения», достигнутое в исследовании PRESTO при приеме разагилина в дозе 0,5 мг/сут (1,41 ч), однако оно было менее значительным, чем при приеме препарата в дозе 1 мг/сут. Результаты приведенных исследований суммированы в табл. 1.

В сравнении с плацебо на фоне приема разагилина отмечено достоверное увеличение общей длительности периода «включения», в том числе длительности периода «включения» без беспокоящих дискинезий, улучшение повседневной активности во время «выключения» (уменьшение тяжести периода «выключения»), снижение выраженности симптомов паркинсонизма, как в период «включения», так и в период «выключения», оцениваемых по шкале UPDRS.

В исследовании LARGO число респондеров — пациентов, у которых отмечено клинически значимое улучшение (снижение общей длительности периода «выключения» в течение суток не менее чем на 1 ч), составило 51%, тогда как в группе, принимавшей плацебо, их число достигло 32% ( $p < 0,0001$ ). Эффективность препарата не зависела от возраста, исходной тяжести заболевания или исходной выраженности флюктуаций. В обоих исследованиях показано, что в группе пациентов 70 лет и старше разагилин не менее эффективен, чем у более молодых больных [24, 27].

### Влияние разагилина на выраженность основных симптомов паркинсонизма

Дополнительный анализ, основанный на данных исследований LARGO и PRESTO, показал, что на фоне приема разагилина в периоде «включения» достоверно снижается оценка всех основных симптомов паркинсонизма (гипокинезии, ригидности, тремора, постуральной неустойчивости и нарушения ходьбы). Соответствующие данные, полученные по пунктам III (моторной) части UPDRS, по сравнению с плацебо приведены в табл. 2.

В исследовании PRESTO выраженность ригидности и тремора достоверно уменьшалась и на фоне приема разагилина в дозе 0,5 мг/сут, но статистически значимое уменьшение выраженности гипокинезии отмечено только при приеме 1 мг/сут.

### Влияние разагилина на застывания

Застывания (freezing) представляют собой преходящие эпизоды блокады осуществляемого произвольного движения продолжительностью несколько секунд. Чаще всего застывания возникают во время ходьбы, в результате большой останавливается «как вкопанный», его ноги «прирастают к полу» и, несмотря на значительные усилия, он не может сдвинуться с места. Застывания относятся к числу наиболее инвалидизирующих симптомов БП, часто приводящих к падениям. В зависимости от ситуации, в которой возникают застывания, выделяют их несколько форм: стартовые застывания (застывания при инициации ходьбы), застывания при поворотах, в момент достижения цели, при преодолении препятствия и прохождении через узкое пространство (например, дверной проем). Застывания часто возникают перед дверью лифта. По мере прогрессирования заболевания застывания могут возникать даже в условиях открытого

Таблица 1. Эффективность разагилина у больных БП с моторными флюктуациями по данным исследований PRESTO и LARGO (представлены межгрупповые различия в изменении от исходного уровня) [17, 24, 27]

Показатель	PRESTO (n=450)		LARGO (n=658)	
	Разагилин 0,5 мг/сут по сравнению с плацебо	Разагилин 1 мг/сут по сравнению с плацебо	Разагилин 1 мг/сут по сравнению с плацебо	Энтакапон 200 мг по сравнению с плацебо
Общая длительность «выключения» за сутки, ч	-0,49* (-0,91; -0,08)	-0,94** (-1,36; -0,51)	-0,78*** (-1,18; -0,39)	-0,80*** (-1,20; -0,41)
Шкала общего клинического впечатления, баллы	-0,39** (-0,64; -0,13)	-0,68** (-0,94; -0,42)	-0,49*** (-0,68; -0,31)	-0,36*** (-0,54; -0,17)
UPDRS (II): повседневная активность во время «выключения», баллы	-1,20* (-2,08; -0,32)	-1,34** (-2,24; -0,43)	-1,71*** (-2,49; -0,93)	-1,38*** (-2,16; -0,60)
UPDRS (III): моторные симптомы во время «включения», баллы	-2,91** (-4,59; -1,23)	-2,87** (-4,58; -1,16)	-2,94*** (-4,28; -1,60)	-2,73*** (-4,07; -1,39)
Длительность «включения» без дискинезий, ч	0,51* (0,00; 1,03)	0,78** (0,26; 1,31)	0,82** (0,36; 1,27)	0,82** (0,36; 1,27)
Длительность «включения» с дискинезиями, ч	-0,05 (-0,41; 0,31)	0,37* (0,00; 0,74)	0,09 (-0,28; 0,46)	0,04 (-0,32; 0,41)
Общая длительность «включения», ч	0,4 (-0,03; 0,74)	1,02** (0,59; 1,46)	0,86*** (0,47; 1,26)	0,74*** (0,34; 1,14)

Примечание. Шкала общего клинического впечатления (CGI): 7-балльная шкала для оценки изменений общего состояния по сравнению с исходным уровнем, предусматривающая следующие градации: -3 — выраженное улучшение, -2 — умеренное улучшение, -1 — минимальное улучшение, 0 — отсутствие изменений, 1 — минимальное ухудшение, 2 — умеренное ухудшение, 3 — выраженное ухудшение. UPDRS — Unified Parkinson Disease Rating Scale. Звездочками во всех случаях отмечена достоверность изменений в сравнении с плацебо: \* —  $p \leq 0,05$ , \*\* —  $p \leq 0,005$ , \*\*\* —  $p \leq 0,0001$ .

Таблица 2. Динамика основных симптомов паркинсонизма на фоне приема разагилина и энтакапона по данным исследования LARGO [11, 24, 27]

Симптом	Разагилин (1 мг 1 раз в сутки)	Энтакапон, (200 мг с каждым приемом леводопы)	Плацебо
Гипокинезия, баллы	-1,55*** (-2,08***)	-1,44**	-0,19 (-0,86)
Ригидность, баллы	-0,70* (-1,46**)	-0,85**	-0,11 (-0,91)
Тремор, баллы	-0,88* (-0,63***)	-0,81*	-0,28 (0,03)
Постуральная неустойчивость и нарушения ходьбы, баллы	-0,31* (-0,21*)	-0,16	(-0,01)

Примечание. В скобках указаны обобщенные данные по двум исследованиям LARGO и PRESTO. Достоверность различий с плацебо на уровне \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,001$ , \*\*\* —  $p < 0,0001$ .

пространства при ходьбе по ровной местности. Хотя с помощью специальных приемов многие пациенты могут преодолеть застывания, подобные эпизоды бывают крайне мучительны для них и нередко приводят к резкому ограничению их двигательной активности. Эпизоды застываний при ходьбе отмечаются у 7–16% пациентов с БП, не принимающих леводопу, и более чем у 50% пациентов, принимающих леводопу более 5 лет [18].

Хотя на практике застывания чаще всего наблюдаются в период «выключения», их можно лишь условно отнести к моторным флюктуациям, так как они могут возникать в отсутствие приема леводопы, при ее неэффективности, а также вне четкой связи с фазой ее действия. Это, а также отсутствие корреляции между застываниями и выраженно-

стью основных двигательных симптомов паркинсонизма, связь с психическим статусом указывают на существование особого механизма развития застываний, отличающегося от патогенеза основных дофаминергических симптомов (гипокинезии, ригидности или тремора).

Большинство современных противопаркинсонических средств могут влиять на застывания лишь опосредованно, за счет уменьшения периода «выключения», что далеко не всегда помогает улучшить подвижность пациента. В то же время имеются данные о способности ингибитора MAO-B селегилина при раннем начале лечения отдалить момент развития застываний у больных с БП, а также снизить их выраженность после того, как они уже развились [18].

В рамках исследования LARGO оценивалась способность разагилина уменьшать выраженность застываний. Исходно эпизоды застывания были отмечены у 278 пациентов, включенных в исследование. На фоне приема разагилина в дозе 1 мг/сут отмечено статистически достоверное снижение выраженности застываний (различие с плацебо по соответствующему пункту UPDRS составило  $-0,16$  балла в пользу разагилина,  $p < 0,05$ ). Оценка по опроснику FGQ (Freezing of Gait Questionnaire), предназначенному для исследования застываний при ходьбе, на фоне приема разагилина снизилась на 1,17 баллов (на фоне приема плацебо — на 0,48 балла,  $p < 0,05$ ) [17, 27].

Таким образом, было показано, что разагилин оказывает положительное действие на анализируемый симптом (это особенно важно отметить, так как он может быть резистентен к леводопе, агонистам дофаминовых рецепторов, ингибиторам КОМТ). Механизм действия разагилина в этом случае остается неясным.

Многообещающими являются наблюдения, свидетельствующие о способности разагилина уменьшать выраженность хронической усталости, наблюдающейся примерно у половины пациентов с БП, а также нарушений речи. Но эти данные нуждаются в дополнительном исследовании [26, 30].

### Переносимость разагилина

Лечение развернутой и особенно поздней стадий БП предъявляет особые требования к переносимости препарата. Такие факторы, как выраженные вегетативные и психические нарушения, пожилой возраст, сопутствующие заболевания, повышают вероятность побочных эффектов. В ранее проведенных исследованиях было показано, что у больных с ранней стадией БП (независимо от возраста) при монотерапии разагилином переносимость препарата сопоставима с переносимостью плацебо. Однако при добавлении разагилина к леводопе частота дофаминергических побочных эффектов (тошнота, ортостатическая гипотензия, галлюцинации) потенциально может повышаться.

По данным приведенных выше двух исследований [24, 27], проведенных у больных с развернутой и поздней стадиями БП, разагилин отличается хорошей переносимостью. Об этом прежде всего свидетельствует крайне низкий процент выхода пациентов из исследований до их окончания: 4,2% — в группе, принимавшей разагилин, 4,9% — в группе, принимавшей плацебо. Частота дофаминергических нежелательных явлений также была низкой, приближаясь к частоте побочных эффектов при приеме плацебо. Так, частота нарушений сна на фоне приема разагилина составила 8,1%, а на фоне приема плацебо — 6,9%, частота дневной сонливости — соответственно 6 и 4,4%, галлюцинаций — 4 и 3,1%, спутанности сознания — 1,3 и 0,6%. По данным PRESTO [24] при приеме разагилина в дозе 1 мг/сут отмечалась более высокая по сравнению с плацебо частота анорексии и снижения массы тела: (соответственно 5,4 и 9,4%, на фоне плацебо — 0,6 и 2,5%), а при приеме обеих использованных доз — более высокая частота дискинезий (18% при лечении разагилином против 10% при приеме плацебо). В исследовании LARGO различий с плацебо по частоте дискинезий и других дофаминергических осложнений не отмечено, что, по-видимому, связано с использованием более низкой дозы леводопы и ее дополнительным снижением в этом исследовании. В любом случае риск возникновения дискинезий при добавлении разагилина к леводопе ниже, чем при добавлении к ней агонистов дофаминовых рецепторов [27].

В процессе выполнения PRESTO и LARGO при лечении разагилином не было отмечено отклонений ЭКГ, ЧСС, артериального давления и общеклинических лабораторных показателей.

Важно подчеркнуть, что, в отличие от селегилина и других противопаркинсонических средств, разагилин практически не вызывал осложнений со стороны психической

сферы, в частности галлюцинаций, сонливости или спутанности сознания [10]. При этом надо иметь в виду, что в PRESTO и LARGO не включались пациенты с деменцией (оценка по Краткой шкале психического статуса была не ниже 25 баллов) и выраженной депрессией (оценка по Шкале депрессии Бека была не выше 14 баллов). Оценить безопасность разагилина у пациентов с более выраженными психическими расстройствами еще предстоит.

Разагилин в целом хорошо переносится пожилыми пациентами. Тем не менее есть данные [12], что у пациентов 70 лет и старше галлюцинации и ортостатическая гипотензия возникают чаще, чем у более молодых больных. Однако в исследовании LARGO существенных различий в частоте нежелательных явлений между пациентами более молодого и старшего возраста не отмечено.

Уже упоминалось, что при метаболизме разагилина, в отличие от селегилина, не образуется метамфетамин, таким образом разагилин лишен симпатомиметической активности и не вызывает сердечно-сосудистых осложнений (возникновение или усиление ортостатической гипотензии при приеме селегилина связано с его метамфетаминным метаболитом) [32]. При применении разагилина не отмечено также повышенной частоты таких нежелательных явлений, как тошнота и отеки на ногах [31].

Хотя при проведении PRESTO и LARGO не предусматривалось ограничение приема продуктов, содержащих тирамин, ни одного случая тираминовой («сырной») реакции на фоне приема разагилина в дозе 1 мг/сут не отмечено. Ранее подобный результат был получен на здоровых добровольцах, однако при приеме добровольцами разагилина в дозе 2 мг/сут в течение 10 дней все же отмечено, хотя и очень легкое, повышение чувствительности к тирамину, аналогичное таковому при приеме селегилина в дозе 10 мг/сут. Таким образом, разагилин не вызывает тираминовую реакцию, если применяется в дозах, не превышающих использованные выше, при которых не утрачивает селективность к MAO типа B [9].

Таким образом, в рекомендованных дозах разагилин не влияет на метаболизм норадреналина или серотонина. Масштабный ретроспективный анализ [19] показал, что назначение антидепрессантов пациентам, принимающим разагилин, не приводит к развитию серотонинового синдрома или иных нежелательных явлений и не способствует прекращению лечения, хотя при комбинации разагилина с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина иногда может появляться тошнота.

Что касается длительности лечения разагилином, то его хорошая переносимость отмечена при непрерывном приеме препарата на протяжении 6,5 лет [17].

### Сравнение разагилина с энтакапоном

Как указывалось выше, в исследовании LARGO [27] не проводилось прямого сравнения действия разагилина и энтакапона, тем не менее дизайн этого исследования позволял сопоставить результаты, полученные на фоне приема этих двух препаратов.

Прежде всего следует отметить, что оба препарата при добавлении к леводопе примерно в равной степени уменьшали продолжительность периода «выключения», увеличивали длительность периода «включения», увеличивали повседневную активность в период «выключения», уменьшали выраженность основных симптомов паркинсонизма в период «включения» (см. табл. 1 и 2). Не было достоверных различий между разагилином и энтакапоном по величине снижения средней суточной дозы леводопы (в группе, принимавшей разагилин, она снизилась на 24 мг, на фоне приема энтакапона — на 19 мг, на фоне плацебо — повысилась на 5 мг) у лиц, завершивших исследование, а также по общей частоте побочных эффектов.

Кроме того, обращают на себя внимание несколько показателей, свидетельствующих о более высокой эффек-



тивности разагилина. В исследовании LARGO оценка по III (моторной) части шкалы UPDRS в период «выключения» на фоне приема разагилина оказалась статистически достоверно ниже (в среднем на 5,6 баллов), чем на фоне приема плацебо, тогда как на фоне приема энтакапона существенных различий в сравнении с плацебо не отмечено. Таким образом, разагилин в несколько большей степени уменьшал выраженность двигательного дефекта в период «выключения». В группе пациентов, принимавших энтакапон (в отличие от пациентов, принимавших разагилин), не отмечено достоверного уменьшения выраженности нарушений постуральной неустойчивости, ходьбы, застываний (последнее косвенно указывает на то, что положительное влияние разагилина на застывания может быть не связано только с уменьшением выраженности моторных флюктуаций). Наконец, число респондеров на фоне приема энтакапона оказалось несколько ниже (45%), чем на фоне приема разагилина (51%), хотя этот показатель был достоверно выше, чем в группе пациентов, принимавших плацебо. Кроме того, при приеме энтакапона у пациентов, принимавших агонист дофаминовых рецепторов, снижалась степень улучшения повседневной активности в период «выключения» и положительная динамика по Шкале общего клинического впечатления (при приеме разагилина данный феномен отмечен не был). В то же время было констатировано, что клинический эффект при приеме энтакапона развивается быстрее, чем при приеме разагилина.

Некоторые побочные эффекты при приеме энтакапона отмечались чаще, чем при приеме разагилина, в частности диарея, тошнота, дискинезии, галлюцинации, нарушение сна.

#### **Комбинация с другими противопаркинсоническими средствами**

Известно, что для коррекции моторных флюктуаций к препаратам леводопы рано или поздно приходится последовательно добавлять другие средства (агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы MAO-B или КОМТ). Специально эффективность комбинации разагилина с другими противопаркинсоническими средствами (помимо леводопы) не проводилась. Но в исследованиях PRESTO [24] и LARGO [27], а также в статье V. Oldfield [17] было отмечено, что дополнительный прием агонистов дофаминовых рецепторов по крайней мере не снижает эффективность или переносимость разагилина.

Хотя прямых исследований эффективности и безопасности комбинации разагилина с ингибиторами КОМТ не проведено, преclinical данные позволяют предположить, что такая комбинация может быть по крайней мере безопасной, так как оставляет возможность метаболизма катехоламинов в ЦНС под действием КОМТ [32].

#### **Нейропротекторная активность**

Экспериментальные данные показывают, что разагилин повышает выживаемость нейронов при воздействии ишемии и других патогенных факторов, причем этот эффект может не зависеть от ингибирования MAO-B [28, 32]. В эксперименте показано, что пропаргиловый компонент молекулы разагилина повышает жизнеспособность митохондрий и противодействует процессам апоптоза [7, 16]. Ранее сообщалось о возможности нейропротекторного эффекта другого ингибитора MAO-B — селегилина, который, однако не был подтвержден [21]. Реализации нейропротекторного эффекта селегилина может противодействовать его основной метаболит — метамфетамин. Основной метаболит разагилина — аминоксандан не только не противодействует нейропротекторному действию препарата, но и может его сам оказывать [6].

Исследования с отставленным началом лечения разагилином у больных с ранней стадией БП [22] показали клиническую значимость нейропротекторного потенциала препарата в этих случаях. Так, степень функционального дефекта у пациентов, принимавших препарат в течение 12 мес, оказалась ниже, чем у пациентов, начавших прием препарата на 6 мес позже. На подтверждение нейропротекторного действия разагилина направлено осуществляемое в настоящее время исследование ADAGIO [30]. Нейропротекторное действие разагилина, естественно, особенно важно для лечения ранних стадий БП, но и на более поздних стадиях заболевания оно может способствовать замедлению его прогрессирования.

#### **Практические аспекты применения разагилина**

Препарат выпускается в таблетках по 1 мг. При монотерапии разагилином лечение сразу можно начинать с этой дозы. При добавлении разагилина к леводопе начальная доза обычно составляет 0,5 мг 1 раз в сутки (время приема пищи не влияет на эффективность препарата) [17]. Примерно через 2 нед при необходимости достижения более значительного клинического эффекта дозу можно увеличить до 1 мг 1 раз в сутки. Полный клинический эффект может развиваться в течение нескольких недель.

Достоинствами разагилина, отличающими его от других препаратов, применяемых для коррекции моторных флюктуаций, являются удобство и простота применения (однократный прием в течение дня), отсутствие необходимости в длительном титровании дозы, хорошая переносимость, низкий риск осложнений как соматических, так и психических, что особенно важно для пожилых людей [30]. Все перечисленное является залогом исключительно высокой комплаентности при лечении препаратом. Было установлено, что такую комплаентность проявляют 95% пациентов [24].

Разагилин не должен назначаться пациентам с выраженным поражением печени или феохромоцитомой. Других противопоказаний нет. При легком поражении печени доза разагилина должна быть снижена до 0,5 мг/сут. Хотя случаев серотонинового синдрома при комбинировании разагилина и антидепрессантов не описано, рекомендуется по возможности избегать комбинации разагилина и антидепрессантов, особенно трициклических, с которыми разагилин может вступать во взаимодействие. Нельзя комбинировать разагилин и с другими ингибиторами MAO. Разагилин может также взаимодействовать с флуоксетином, флувоксаминем и меперидином и поэтому подобных комбинаций следует избегать [17]. С осторожностью нужно комбинировать разагилин и с симпатомиметиками (в том числе с эфедрином или псевдоэфедрином, входящими в состав средств от насморка). Осторожность также следует соблюдать при комбинации разагилина с ингибиторами CYP1A2, например ципрофлоксацином (при необходимости приема подобного препарата доза разагилина должна быть снижена до 0,5 мг/сут) [17].

Приведенные в статье данные позволяют заключить, что появление нового более эффективного и безопасного ингибитора MAO-B — разагилина существенно расширяет возможности терапии БП как на ранней, так и на более поздних ее стадиях. Разагилин уменьшает длительность периода «выключения» и выраженность основных симптомов паркинсонизма примерно в той же степени, что и ингибитор КОМТ энтакапон. Препарат обладает потенциальными нейропротекторными свойствами и отличается удобством применения, благоприятным профилем безопасности, в том числе у пожилых пациентов, и возможностью воздействия на застывания, постуральную неустойчивость и нарушения ходьбы, относительно резистентные к другим противопаркинсоническим средствам.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М: МЕДпресс 1999;416.
2. Левин О.С. Развитие моторных флюктуаций у больных с различными стадиями болезни Паркинсона. Атмосфера. Нервные болезни 2005;1:10—16.
3. Левин О.С. Современные подходы к диагностике и терапии флюктуаций при болезни Паркинсона. Журн неврол и психиатр 2006;106:12:74—80.
4. Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С. и др. Экстрапирамидные расстройства. М: МЕДпресс-информ 2002;606.
5. Шток В.Н., Федорова Н.В. Лечение паркинсонизма. М 1997;196.
6. Bar-Am O., Amit T., Youdim M.B. Aminoindan and hydroxyaminoindan, metabolites of rasagiline and lisdostigil, respectively, exert neuroprotective properties in vitro. J Neurochem 2007;103:500—508.
7. Blandini F. Neuroprotection by rasagiline: a new therapeutic approach to Parkinson's disease? CNS Drug Rev 2005;11:183—194.
8. Chen J.J., Lu A.V. Rasagiline: A second-generation monoamine oxidase type-B inhibitor for the treatment of Parkinson's disease. Am J Health Syst Pharm 2006;63:915—928.
9. Demarcaida J.A., Schwid S.R., White W.B. et al. Effects of tyramine administration in Parkinson's disease patients treated with selective MAO-B inhibitor rasagiline. Mov Disord 2006;21:1716—1721.
10. Elmer L., Schwid S., Eberly S. et al. Rasagiline-associated motor improvement in PD occurs without worsening of cognitive and behavioral symptoms. J Neurol Sci 2006;248:78—83.
11. Elmer L. Adjunctive rasagiline provides significant benefits in all cardinal symptoms in patients with moderate to advanced Parkinson's disease. Mov Disord 2008;23:Suppl 1:219.
12. Goetz C.G., Schwid S.R., Eberly S.W. et al. Safety of rasagiline in elderly patients with Parkinson disease. Neurology 2006;66:1427—1429.
13. Hauser R.A., McDermott M.P., Messing S. et al. Factors associated with development of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease. Arch Neurol 2006;63:1756—1760.
14. Hely M.A., Morris J.G., Reid W.G. et al. Sydney multicenter study of Parkinson's disease. Mov Disord 2005;20:190—199.
15. Horstink M., Tolosa E., Bonuccelli U. et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the EFNS and MDS-ES. Part II: late (complicated) Parkinson's disease. Eur J Neurol 2006;13:1186—1202.
16. Mandel S., Weinreb O., Amit T. et al. Mechanism of neuroprotective action of the anti-Parkinson drug rasagiline and its derivatives. Brain Res Rev 2005;48:379—387.
17. Oldfield V., Keating G.M., Perry C.M. Rasagiline. Drugs 2007;67:1725—1747.
18. Panisset M. Freezing of gait in Parkinson's disease. Neurol Clin 2004;22:53—62.
19. Panisset M., Schwid S.R., Ondo W. et al. Safety of concomitant therapy with rasagiline and antidepressants in Parkinson's disease. Mov Disord 2007;22:Suppl 16:340.
20. Pahwa R., Factor S.A., Lyons K.E. et al. Practice Parameter: Treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2006;66:983—995.
21. Parkinson Study Group. Impact of deprenyl and tocopherol treatment on Parkinson's disease in DATATOP patients requiring levodopa. Ann Neurol 1996;39:37—45.
22. Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. Arch Neurol 2004;61:561—566.
23. Parkinson Study Group. Levodopa and progression of Parkinson disease. NEJM 2004;351:2498—2508.
24. 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;62:241—248.
25. Rabey J.M., 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. Clin Neuropharmacol 2000;23:324—330.
26. Rabey J.M., Fitzer-Attas C. Effect of adjunct rasagiline on dopaminergic and non-dopaminergic motor features of Parkinson disease. Eur J Neurol 2007;14:Suppl 1:1134.
27. 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 study). Lancet 2005;365:947—954.
28. Speiser Z., Mayk A., Litinetsky L. et al. Rasagiline is neuroprotective in an experimental model of brain ischemia in the rat. J Neural Transm 2007;114:595—605.
29. Stern M.B., Marek K.L., Friedman J. et al. Double-blind, randomized, controlled trial of rasagiline as monotherapy in early Parkinson's disease patients. Mov Disord 2004;19:916—923.
30. Stocchi F. Rasagiline: defining the role of a novel therapy in the treatment of Parkinson's disease. Int J Clin Pract 2006;60:2:215—221.
31. Thebault J.J., Guillaume M., Levy R. Tolerability, safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rasagiline: a potent, selective, and irreversible monoamine oxidase type B inhibitor. Pharmacotherapy 2004;24:1295—1305.
32. Youdim M.B.H., Riederer P.F. Monoamine oxidase A and B inhibitors in Parkinson's disease. Parkinson's disease and related disorders. Eds. W.C. Koller, E. Melamed. Edinburgh: Elsevier 2007;84:93—120.