



ГУ МОНИКИ им.  
М.Ф. Владимирского,  
кафедра неврологии  
факультета  
усовершенствования  
врачей

# Опыт применения препарата Азилект (разагилин) в лечении больных с начальными проявлениями болезни Паркинсона

К.м.н. Р.Р. БОГДАНОВ, д.м.н., проф. Л.Г. ТУРБИНА,  
д.м.н., проф. С.В. КОТОВ

*Ингибиторы MAO-B в качестве противопаркинсонических средств применяются достаточно давно. Особое внимание уделяется препарату принципиально нового поколения ингибиторов MAO-B – разагилину (Азилект). Разагилин вошел в группу препаратов первого ряда для лечения начальных проявлений БПс отсроченным стартом, показавшим наряду с эффективным симптоматическим эффектом, модулирующее влияние препарата на скорость прогрессирования заболевания.*

Болезнь Паркинсона (БП) является хроническим прогрессирующим заболеванием нервной системы с преимущественным вовлечением базальных ганглиев, которое проявляется основной триадой симптомов в виде гипокинезии, тремора покоя, повышения мышечного тонуса по пластическому типу, и развитием постуральной неустойчивости на более поздних этапах заболевания [1–4]. До настоящего времени, несмотря на современные достижения в изучении патогенеза БП, этиология этого заболевания остается неизвестной. Наибольшей популярностью пользуется теория наследственной предраспо-

ложенности, согласно которой наследуются генетические дефекты, приводящие изменению белковых структур в ЦНС [3, 4]. В результате генетической предрасположенности нейроны черной субстанции более чувствительны к повреждающим воздействиям и погибают по механизму апоптоза в условиях оксидативного стресса. Обнаружение генетических мутаций при БП и, как следствие, нарушение обмена ряда белков, например альфа-синуклеина [5, 6], стимулировало поиск генетических маркеров заболевания. В частности молекулярно-генетические исследования выявили различные мутации (мутации паркина и другие:

PINK1, LRRK2, DJ1, HtrA2, UCHL1, ATP13A2, PLA2G6, GIGYF2) [7, 8]. Однако обнаруженные к настоящему времени маркеры имеются лишь у части пациентов с клиническим диагнозом БП. Маркер, который бы присутствовал во всей популяции пациентов с БП, на сегодняшний день не установлен [6, 9]. Показано также, что морфологический субстрат при БП не ограничивается только компактной частью черной субстанции. Была разработана теория стадийности патогенеза БП [10], предполагающая постепенное вовлечение структур ствола головного мозга, с последующим распространением на вышележащие структуры центральной нервной системы. Проведенные в последнее время исследования показали накопление агрегатов белка альфа-синуклеина – характерного маркера для дегенерации нейронов черной субстанции – в структурах периферической вегетативной нервной системы (сплетениях желудочно-кишечного тракта), нейронах надпочечников, слюнных желез, коже, что позволило сделать предположение о возможном первоначаль-



ном вовлечении в патологический процесс структур периферической вегетативной нервной системы, с последующим распространением патологического агента по волокнам блуждающего нерва в центральную нервную систему и поражением дорзального ядра вагуса. Такое развитие процесса напоминает патогенез прионных заболеваний [11, 12]. Прижизненная оценка структурно-функционального состояния церебральных нейротрансмиттерных систем с помощью методов функциональной нейровизуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) [9, 13, 14] показала, что клиническая симптоматика моторных симптомов БП появляется при снижении уровня дофамина в стриатуме на 60–80% [13]. Также с помощью ПЭТ удалось обнаружить оценить скорость прогрессирования дегенеративного процесса, в частности было выяснено, что при БП накопление [<sup>18</sup>F] снижается в хвостатом ядре в среднем на 3%, а в скорлупе – на 9% в год. Это позволило рассчитать примерную продолжительность домоторных проявлений БП, которая составила 6 ± 3 года [13]. Таким образом, классические «моторные» проявления БП появляются тогда, когда уже более половины дофаминергических нейронов черной субстанции погибло. В настоящее время научные исследования в мире проводятся в двух основных направлениях. С одной стороны, особенно пристальное внимание уделяют поиску и разработке методик ранней диагностики БП,

изучая так называемые «немоторные» проявления БП, часть из которых появляется раньше классических двигательных проявлений БП. К ним, в частности, относят расстройства обоняния, дисфункции желудочно-кишечного тракта, расстройства сна, аффективные нарушения и т.д. С другой стороны, активно ведется поиск лекарственных средств, которые обладали бы не только симптоматическим эффектом в отношении синдрома паркинсонизма, но уменьшали бы скорость прогрессирования нейродегенеративного процесса.

У ряда лекарственных средств был обнаружен возможный нейропротективный эффект в отношении БП. Однако, оценить и доказать эти свойства в клинической практике достаточно сложно, так как модулирование темпов прогрессирования заболевания перекрывается симптоматическим эффектом лекарственного средства. В связи с этим, в условиях доказательной медицины, особую актуальность приобретают так называемые исследования с отсроченным стартом, выполненные согласно современным стандартам Надежной клинической практики (GCP). Дизайн таких исследований заключается в следующем: исследование разбивается на две фазы, в первой фазе одна группа пациентов получает активное лекарственное средство, а вторая – плацебо (неактивное вещество). Полученный положительный результат в отношении уменьшения симптомов паркинсонизма может быть обусловлен как ней-

ропротективным, так и симптоматическим эффектом лекарственного препарата. С целью выявления модулирующего эффекта лекарственного средства в отношении темпов прогрессирования БП, применяют вторую фазу. В ней обе группы пациентов получают активный препарат. Если лекарственное средство оказывает преимущественно симптоматическое действие, то к концу второй фазы эффективность терапии в обеих группах будет одинаковой. Если, несмотря на одинаковую терапию в обеих группах, к концу второй фазы

Препарат принципиально нового поколения ингибиторов МАО-В – азагилина (Азилект) – по своей активности в несколько раз превосходит селегелин, являясь необратимым ингибитором МАО-В.

различия сохраняться, то это будет говорить о том, что более раннее назначение данного препарата влияет на скорость прогрессирования заболевания, что дает более выраженный результат в первой группе пациентов, начавших терапию изначально. В свою очередь, эти данные свидетельствуют о наличии у лекарственного средства модулирующего эффекта в отношении темпов прогрессирования заболевания.

Подобное исследование несколько лет назад было проведено для ингибитора моноаминоксидазы типа В (МАО-В) – азагилина. МАО-В является одним из основных ферментов метаболизирующих дофамин до его конечного продукта – гомованилиновой кислоты. Ингибирование этого фермента позволяет увеличивать время действия эндогенного дофамина в синаптической щели при модулировании активности подкорковых ядер нейрона-

Исследование ADAGIO показало, что пациенты, начинавшие принимать азагилин позже, не достигали той же клинической эффективности терапии, которая наблюдалась в группе пациентов, изначально принимавших активный препарат, что подразумевает наряду с симптоматическим, модулирующее действие азагилина в отношении темпов прогрессирования БП.



ми компактной части черной субстанции. Рассмотрим этот класс лекарственных средств, применяемых для лечения БП. Ингибиторы МАО-В в качестве противопаркинсонических средств применяются достаточно давно. В ряде экспериментальных моделей паркинсонизма показано антиоксидантное действие ингибиторов МАО-В. Первым лекарственным средством этой группы был селегелин (Юмекс, Депренил). Традиционно это лекарственное средство применялось в лечении начальных стадий БП, как

Разагилин вошел в группу препаратов первого ряда для лечения начальных проявлений БП (с уровнем доказательности А), в связи с модулирующим эффектом в отношении темпов прогрессирования заболевания.

симптоматическое средство с возможным антиоксидантным эффектом. Однако в настоящее время этот препарат применяется достаточно редко в связи, с одной стороны, слабым симптоматическим эффектом, с другой – появлением новых лекарственных препаратов, показавших большую эффективность в отношении купирования симптомов паркинсонизма.

Снова интерес к этой группе лекарственных средств возник из-за появления препарата принципиально нового поколения ингибиторов МАО-В – разагилина (Азилект), который по своей активности в несколько раз превосходит селегелин, являясь необратимым ингибитором МАО-В. В частности исследование ТЕМРО [15] в котором приняли участие 404 пациента, показало эффективность разагилина в дозе 1 и 2 мг в отношении уменьшения выраженности симптомов БП у пациентов с начальными проявлениями заболевания, кото-

рую оценивали по шкале UPDRS. В частности суммарный балл по данной шкале уменьшался на 4,2 и 3,5 соответственно. Особо пристальное внимание это лекарственное средство приобрело после окончания исследования ADAGIO [16, 17] с отсроченным стартом, показавшим наряду с симптоматическим эффектом модулирующее влияние препарата на скорость прогрессирования заболевания. В нем принимали участие 1176 пациентов с начальными проявлениями заболевания. Пациенты были разделены на 4 группы, первые две группы оценивались в отношении применения разагилина в дозе 1 мг, при этом, в первой фазе одна группа принимала активный препарат, а вторая – плацебо, во второй фазе пациенты принимавшие плацебо, также начинали принимать разагилин. Две оставшиеся группы по аналогичной схеме оценивали эффективность разагилина в дозе 2 мг. Наиболее выраженные статистически значимые отличия в конечной точке наблюдались в группах пациентов, принимавших разагилин в дозе 1 мг. Данное исследование показало, что пациенты, начинавшие принимать разагилин позже, не достигали той же клинической эффективности терапии, которая наблюдалась в группе пациентов, изначально принимавших активный препарат, что подразумевает наряду с симптоматическим, модулирующее действие разагилина в отношении темпов прогрессирования БП. В условиях современной тактики терапии БП, когда на начальных стадиях БП стараются применять лекарственные средства с возможным нейропротективным действием, а лишь затем, при снижении эффективности терапии, присоединяют препараты других групп, разагилин вошел в группу препаратов первого ряда для лечения начальных проявлений БП (с уровнем доказательности А), в связи с модулирующим эффектом в отношении темпов прогрессирования заболевания.

В Российской Федерации разагилин представлен препаратом Азилект, таблетки по 1 мг. Нами оценивалась эффективность и безопасность применения препарата Азилект у пациентов – жителей Московской области, с впервые выявленным диагнозом БП, I-II ст. БП (по шкале Хен – Яра) направленных к паркинсологу в клинко-диагностическое отделение МОНИКИ, до этого не получивших специфической терапии. Выраженность клинических проявлений оценивалась по общепринятой, международной шкале UPDRS (Унифицированная рейтинговая шкала клинических проявлений БП), в частности применялся раздел III (двигательные нарушения). Было обследовано 40 человек, из них распределение по полу – 17 мужчин и 13 женщин, средний возраст  $51 \pm 5$  лет, средняя продолжительность заболевания  $1,3 \pm 0,3$  года. Оценка эффективности проводилась до лечения и через 3 месяца монотерапии разагилином (Азилект) в дозировке 1 мг, который применялся 1 раз в сутки. До лечения выраженность среднего балла по разделу III шкалы UPDRS составила  $25,2 \pm 3,3$  балла. На фоне терапии препаратом Азилект, через 3 месяца отмечалось уменьшение выраженности среднего балла по разделу III шкалы UPDRS до  $22,6 \pm 3,4$  баллов ( $p < 0,05$ ). В целом переносимость терапии была удовлетворительной, из побочных явлений в 5 случаях отмечались диспепсические явления, купировавшиеся самостоятельно, в 1 случае – боли в шее, потребовавшие отмены препарата.

Таким образом, данные международных исследований и собственный клинический опыт свидетельствуют о целесообразности назначения препарата разагилин (Азилект) в качестве одного из препаратов первого ряда в лечении пациентов с начальными проявлениями заболевания, что особенно актуально в свете показанного в клинических исследованиях модулирующего эффекта лекарственного средства в отношении прогрессирования заболевания. \*

# Азилект® один раз в день

Соединяя эффективность  
и удобство применения



- ✦ Эффективен на ранней стадии болезни Паркинсона и при появлении моторных флуктуаций
- ✦ Достоверно замедляет прогрессирование болезни Паркинсона
- ✦ Прием 1 раз в сутки, без титрования дозы



За дополнительной информацией обращаться:  
Общество с ограниченной ответственностью «Тева»  
Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 1  
| Тел. +7.495.6442234 | Факс. +7.495.6442235 | [www.teva.ru](http://www.teva.ru)  
Группа компаний Teva: ООО «Тева» | ООО «ПЛИВА РУС» |  
ООО «ратиофарм РУС» | IVAX | PLIVA | ratiopharm

  
Азилект®  
1 раз в день  
Разагилин

Просто и эффективно



# Литература

**Р.Р. БОГДАНОВ, Л.Г. ТУРБИНА, С.В. КОТОВ**  
**Опыт применения препарата Азилект (разагилин)**  
**в лечении больных с начальными проявлениями**  
**болезни Паркинсона**

1. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М: МЕДпресс, 1999. 416 с.
2. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М., 2006. 256 с.
3. Литвиненко И.В. Болезнь Паркинсона. М., 2006. 216 с.
4. Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С. Экстрапирамидные расстройства. М.: МЕДпресс-информ, 2002. 606 с.
5. Langston J.W., Sastrt S., Chan P. Novel alpha-synuclein-immunoreactive proteins in brain samples from the Contursi kindred, Parkinson's and Alzheimer's disease // *Exp. Neurol.* 1998. Vol. 154. № 2. P. 684–690.
6. Robinson P.A. Understanding the molecular basis of Parkinson's disease, identification of biomarkers and routes to therapy // *Expert Rev Proteomics.* 2010. Vol. 7. № 4. P. 565–578.
7. Marder K.S., Tang M.X., Mejia-Santana H. et al. Predictors of parkin mutations in early-onset Parkinson disease: the consortium on risk for early-onset Parkinson disease study // *Arch. Neurol.* Vol. 2010. Vol. 67. № 6. P. 731–738.
8. Nuytemans K., Theuns J., Cruts M., Van Broeckhoven C. Genetic etiology of Parkinson disease associated with mutations in the SNCA, PARK2, PINK1, PARK7, and LRRK2 genes: a mutation update // *Hum. Mutat.* 2010. Vol. 31. № 7. P. 763–780.
9. Rachakonda V., Pan T.H., Le W.D. Biomarkers of neurodegenerative disorders: how good are they? // *Cell Res.* 2004. Vol. 14. № 5. P. 347–358.
10. Braak H., Tredici K.D., Rub U. et al., Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease // *Neurobiology of Aging.* 2003. Vol. 24. № 2. P. 197–211.
11. Hawkes C.H., Tredici K.D., Braak H. A timeline for Parkinson's disease // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2010. Vol. 16. № 2. P. 79–84.
12. Olanow C.W., McNaught K. Parkinson's disease, proteins and prions: milestones // *Mov. Disord.* 2011. Vol. 26. № 6. P. 1056–1071.
13. Brooks D.J. Morphological and functional imaging studies on the diagnosis and progression of Parkinson's disease // *J. Neurol.* 2000. Vol. 247. Suppl. 2. P. II/11-II/18.
14. Gaenslen A., Berg D. Early diagnosis of Parkinson's disease // *Int. Rev. Neurobiol.* 2010. Vol. 90. P. 81–92.
15. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study / Parkinson Study Group // *Arch. Neurol.* 2002. Vol. 59. № 12. P.1937–1943.
16. Olanow C.W., Hauser R.A., Jankovic J. et al. A randomized, double-blind, placebocontrolled, delayed start study to assess rasagiline as a disease modifying therapy in Parkinson's disease (The ADAGIO Study): rationale, design, and baseline characteristics // *Mov. Disord.* 2008. Vol. 23. № 15. P. 2194–2201.
17. Olanow C.W., Rascol O., Hauser R. et al. A doubled-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. № 13. P.1268–1278.