



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 МАО-В в качестве противопаркинсонических средств применяются достаточно давно. На примере разагилина (Азилекта) обсуждается место принципиально нового поколения ингибиторов МАО-В в терапии болезни Паркинсона (БП). На основании данных международных и собственных исследований авторы рекомендуют включить разагилин в терапию начальных проявлений БП в качестве препарата первого ряда в связи с симптоматическим и модулирующим эффектом в отношении прогрессирования заболевания.

Болезнь Паркинсона 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 к 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 оценить скорость прогрессирования дегенеративного процесса, в частности, было выяснено, что при БП накопление [¹⁸F] 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 является 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 и 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 Надеждающей 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 – азагилин (Азилект) – по своей активности в несколько раз превосходит селегелин, являясь необратимым ингибитором МАО-В.

различия сохраняются, 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 получавших 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 17 мужчин и 13 женщин, средний возраст 51 ± 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. ✨