РОЛЬ РАЗАГИЛИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА *

Д. Лигвотер-Ким [1], Е. Бортан [2]
[1] *Медицинский факультет Тафтского университета и Неврологическое отделение клиники Лэхи, Берлингтон; Массачусетс, США*
[2] *Неврологическое отделение клиники Лэхи, Берлингтон; Массачусетс, США*

Болезнь Паркинсона (БП) – второе по распространенности нейродегенеративное заболевание, которым страдают от 1 до 2 % людей старше 60 лет. Лечение БП включает симптоматические методы, а нейропротективные стратегии остаются труднодостижимыми. Разагилин – новый, сильнодействующий и необратимый ингибитор моноаминоксидазы типа В (МАО-В), одобренный для лечения БП. Разагилин подавляет МАО-В более эффективно, чем селегилин, и его достоинством является возможность приема один раз в сутки. В нескольких крупных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях продемонстрирована эффективность разагилина при применении в форме монотерапии на ранних стадиях БП и в качестве комбинированной терапии на поздних стадиях БП. Дополнительные нейропротективные эффекты разагилина показаны в in vitro- и in vivo-исследованиях. Результаты недавно завершенного исследования ADAGIO с включением группы с отсроченным началом лечения (задержка прогрессирования заболевания при назначении разагилина 1 раз в сутки) свидетельствуют о его потенциальной способности в дозе 1 мг/сут модифицировать течение заболевания.
Ключевые слова: *разагилин, ингибитор моноаминоксидазы, болезнь Паркинсона*

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease, which affects 1 to 2 % of people over 60 years. Treatment of PD includes the symptomatic methods, and neuroprotective strategies remain elusive. Razagiline - a new, potent and irreversible monoamine oxidase type B inhibitor (MAO-B) which was approved for the treatment of PD. Razagiline more effective inhibits MAO-B as compared with selegiline, and the ability to use once a day is its advantage. Few large, randomized, placebo-controlled clinical trials have demonstrated the effectiveness of razagiline use as monotherapy at early stages of PD and as combination therapy for advanced stages of PD. The studies in vitro and in vivo have demonstrated the additional neuroprotective effects of rasagiline. Recently completed study ADAGIO with the inclusion of groups with delayed treatment (delayed disease progression against the background of use of razagiline once a day) have shown the potential of rasagaline for modification of clinical course dose 1 mg/day.
Key words: *rasagaline, monoamine oxidase inhibitors, Parkinson's disease*

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, кардинальными проявлениями которого являются тремор в покое, ригидность, брадикинезия и утрата постуральных рефлексов. В дополнение к двигательным симптомам БП сопровождается массой недвигательных проявлений, включающих вегетативные нарушения, расстройства сна, депрессию, психоз и деменцию. Средний возраст начала БП составляет 60 лет, с возрастом распространенность и заболеваемость БП увеличиваются, в популяции старше 60 лет этим заболеванием страдают от 1 до 2 % населения [1]. Первичной патологией БП является дегенерация дофаминергических нейронов в компактной части черного вещества с последующим истощением нигростриарного дофамина и развитием телец Леви, белковых внутрицитоплазматических включений. Последние исследования показывают, что БП также сопровождается экстенсивной патологией, не имеющей дофаминергической природы и затрагивающей норадренергические нейроны в голубом пятне (locus coeruleus), холинергические нейроны в базальном ядре Меньера, серотонергические нейроны в срединном шве и нейроны вегетативной нервной системы [2]. Судьбоносная работа Braak и соавт. продемонстрировала, что при БП патологические изменения развиваются как относительно прогнозируемая, топографически ограниченная последовательность событий, которые начинаются в обонятельных структурах и продолговатом мозге, распространяются на черное вещество и в конечном счете поражают неокортикальные структуры [3]. Хотя точные патогенетические механизмы, приводящие к гибели клеток при БП, не вполне понятны, известен ряд факторов, включающих митохондриальную дисфункцию, окислительный стресс, эксайтотоксичность, дисфункцию убиквитин-протеосомного пути и апоптоз [4–6]. У 5–10 % больных БП отмечается генетическое наследование, и к настоящему времени описана связь заболевания с 11 разными генами [7, 8]. Однако выясняется, что большинство генных мутаций, наблюдаемых в родственных группах больных БП, не имеют отношения к подавляющему большинству больных БП со спорадически развившимся заболеванием [9]. Исключением являются мутации LRRK2, отмеченные у 41 % североафриканских арабов со спорадической БП и у 13,3 % евреев-ашкенази со спо-

* Впервые статья была опубликована в Clinical Interventions in Aging 2010;5:149–56. © 2010 Leegwater-Kim and Bortan, издатель и лицензиат Дав Медикал Пресс Лтд.
Открытая статья, разрешенная для некоммерческого использования при условии надлежащего цитирования оригинальной публикации.

радической БП [10, 11]. В эпидемиологических исследованиях обнаружены ассоциации между разнообразными факторами окружающей среды (пестицидами, гербицидами, проживанием в сельской местности) и риском БП, но доказать, что какой-либо из этих факторов определенно вызывает БП, до настоящего времени не удалось [12]. Таким образом, причина большинства случаев спорадической БП неизвестна, и, вероятно, она является результатом сложного взаимодействия генетической чувствительности и факторов окружающей среды.

В настоящее время проводят симптоматическое лечение БП и основные фармакологические методы включают в дофамин-заместительную терапию леводопой, синтетическими агонистами дофамина и лекарственными препаратами, увеличивающими запасы дофамина, подавляя его метаболизм (ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы и ингибиторы моноаминоксидазы В – МАО-В).

Лечение БП определяется симптомами и является высокоиндивидуальным в зависимости от особых потребностей каждого больного. Будущие цели разработки новых противопаркинсонических средств должны включать предотвращение прогрессирования болезни, смягчение или профилактику двигательных осложнений медикаментозной терапии, упрощение схем лечения и создание препаратов для восстановительного лечения, направленного на образование новых нейронов или стимуляцию роста выживающих клеток. Недавно благодаря новым дизайнам клинических исследований появился подход к оценке противопаркинсонических препаратов на наличие у них возможных нейропротективных или модифицирующих течение болезни эффектов. Цель данной статьи – рассмотреть данные по эффективности, безопасности и возможным модифицирующим течение болезни эффектам разагилина при БП.

Ингибиторы МАО-В при БП

Интерес к ингибиторам МАО-В как препаратам для лечения БП обусловлен их способностью замедлять распад стриарного дофамина. МАО – фермент, погруженный в наружную мембрану митохондрий и участвующий в окислительном дезаминировании моноаминных нейромедиаторов (дофамина, серотонина, норадреналина) и биогенных аминов (тирамина) [13, 14]. Описаны две изоформы фермента: МАО-А и МАО-В. МАО-А локализована главным образом в периферических органах, где на нее приходится ~ 80 % от общей активности МАО в желудочно-кишечном тракте. МАО-В – основная изоформа в головном мозге и в большом количестве присутствует в базальном ганглии [15, 16]. В головном мозге человека МАО-А и МАО-В распределяются следующим образом: МАО-А локализована в норадренергических нейронах голубого пятна, тогда как МАО-В присутствует в серотонергических нейронах ядра шва и глиальных клетках.

Пропаргиламины являются селективными ингибиторами МАО-В и одобрены для лечения БП. Эти вещества включают пропаргиловую цепь, которой в разнообразных *in vitro*- и *in vivo*-моделях обусловлены нейропротективные эффекты [17–21]. Селегилин (Депренил, Элдеприл®) – это метиламфетамин с пропаргиловым остатком, селективно и необратимо ингибирующий МАО. В США селегилин был одобрен для лечения БП в 1979 г. Исследование DATATOP (антиокислительная терапия паркинсонизма Депренилом и токоферолом) показало, что селегилин является безопасным и эффективным препаратом на ранних стадиях БП, задерживает назначение лечения леводопой по сравнению с плацебо [22, 23]. Однако интерпретацию возможного нейропротективного эффекта селегилина осложняют легкие симптоматические эффекты этого препарата [24]. Селегилин метаболизируется до L-метамфетамина и L-амфетамина, высказываются предположения о возможных токсичных эффектах этих производных [25, 26].

Разагилин

Разагилин (Азилект®) – пропаргиламин второго поколения, являющийся высокоселективным, необратимым ингибитором МАО-В. Разагилин – вторичный цикличный бензиламин и производное индана. Поскольку разагилин не обладает амфетаминоподобной основой, он не образует амфетамин или метамфетаминовые метаболиты. Разагилин метаболизируется цитохромом Р450 с образованием основного метаболита, 1-(R)аминоиндана, обладающего, как было показано, нейропротективными эффектами *in vitro* [27]. Разагилин выпускается в форме таблеток 1 мг и предназначен для приема 1 раз в сутки.

Фармакология разагилина

В ряде исследований *in vitro* и *in vivo* показано, что разагилин обладает высокой специфичностью в отношении изоформы МАО-В. В экспериментальных моделях на животных, основанных на дозе, требуемой для 50 %-ного подавления ферментативной активности ($ЭД_{50}$), активность подавления МАО-В разагилином в 60–65 раз превышала эффективность подавления МАО-В [28–30] селегилином. С точки зрения специфичности разагилина в отношении ингибирования МАО-В он сходен с селегилином. В небольшом исследовании на трех здоровых испытуемых, получавших разагилин в дозе 1 мг/сут в течение 10 дней, с помощью позитронно-эмиссионной томографии с использованием меченого ^{11}C-L-Депренила показана полная блокада разагилином участков связывания МАО-В [31].

Измерения активности разагилина в отношении МАО-В, основанные на использовании значений $ЭД_{50}$, показали, что при хроническом ежедневном назначении крысам активность разагилина ~ 5-кратно превосходит активность селегилина. Клинически релевантная степень подавления МАО-В составила около 80 %, и изучение значений $ЭД_{80}$ показало, что активность разагилина ~ 10-кратно превышает активность селегилина [30].

В фармакокинетических исследованиях с участием здоровых добровольцев и больных БП разагилин быстро подавляет МАО-В и обладает дозозависимым эффектом. В исследовании на здоровых испытуемых, получавших однократные дозы разагилина 1, 2, 5 и 10 мг, через час после назначения дозы ингибирование МАО-В

в тромбоцитах составило 33, 55, 79 и 99 % соответственно[32]. В исследовании на больных БП период полувыведения разагилина составил 1,34 часа, медиана времени до достижения $C_{макс.}$ – 0,5 часа и объем распределения – 182 л [34].

Метаболизм разагилина осуществляется посредством CYP1A2-опосредованного деалкилирования до 1-R-аминоиндана. Средний клиренс разагилина после приема внутрь составляет 994,3 л/ч. Необходимо соблюдать осторожность при лечении больных с легкой печеночной недостаточностью (5–6 баллов по шкале Child–Pugh), поскольку у них увеличиваются средняя максимальная концентрация в плазме и средняя площадь под кривой. Не следует назначать разагилин больным со среднетяжелой и тяжелой печеночной недостаточностью (> 7 баллов по шкале Child–Pugh) [34].

Нейропротективные эффекты разагилина

Хотя этиопатогенез БП до конца не ясен, имеющиеся к настоящему времени данные показывают, что определенную роль в гибели нейронов при БП играет сигнальный апоптоз, в связи с чем возник интерес к использованию антиапоптозных препаратов в качестве нейропротективного лечения при БП [35–37]. Показано, что пропаргиламины обладают антиапоптозными эффектами в клеточной культуре и исследованиях на животных. Антиапоптозный эффект обусловлен пропаргиловой цепью и не зависит от ингибирования MAO-B [20, 23, 38]. На клеточном уровне нейропротективные эффекты пропаргиламинов осуществляются посредством предотвращения ядерной транслокации GADPH (глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы), сохранения потенциала митохондрий, активации антиапоптозных молекул и подавления проапоптозных факторов [39].

Нейропротективные свойства разагилина продемонстрированы в нескольких исследованиях *in vitro* и *in vivo*. *In vitro* разагилин обеспечивает защиту от ряда токсинов, включая MPTP (1-метил-4-фенил-1, 2, 3, 6-тетрагидропиридин), 6-гидроксидофамин (6-OHDA), и недостаточности сывороточного фактора, а также фактора роста (*см.* обзор [38]). Разагилин повышал выживаемость фетальных мезенцефалических дофаминергических нейронов в культуре [40]. В исследовании с использованием линии дофаминергических клеток SH-SY5Y разагилин защищал от апоптоза, вызванного N-метил (R)салсолинолом, стабилизировал потенциал митохондриальных мембран и индуцировал антиапоптозный фактор Bcl-2 [41]. В модели БП на грызунах с ипсилатеральным поражением черного вещества, вызванным инъекцией 6-OHDA, лечение разагилином защищало дофаминергические нейроны и уменьшало двигательную стереотипию [42]. Нейропротективные эффекты разагилина обнаружены также в крысиной модели БП с использованием микроинъекций лактацистина (ингибитора убиквитин-протеосомной системы) в срединный пучок переднего мозга [43]. Недавно проведенное исследование в трансгенной мышиной модели с мультисистемной атрофией и нейродегенеративной болезнью Паркинсона-плюс, показало, что лечение разагилином приводило к значимому уменьшению потери нейронов, вызванной 3-NP, в полосатом теле, компактной части черного вещества, коре мозжечка, ядрах варолиева моста и нижних оливах [44].

Обнаружено, что нейропротективные эффекты разагилина распространяются и на недофаминергические двигательные нейроны. Введение разагилина защищало от немедленных последствий закрытой травмы черепа мыши [45]. Лечение разагилином крыс с окклюзией средней мозговой артерии привело к сокращению объема инфаркта, улучшению когнитивной функции и уменьшению некротизированного участка в головном мозге [46]. В мышиной модели с наследуемым боковым амиотрофическим склерозом разагилин в комбинации с рилузолом увеличил время выживаемости приблизительно на 20 % [47].

В сравнительных исследованиях разагилина и селегилина разагилин являлся более активным нейропротектором [43, 48]. Кроме того, в недавно проведенном исследовании на экспериментальной модели БП у животных показано, что в дополнение к нейропротективным эффектам, проявленным обоими веществами, разагилин также оказывал восстановительный эффект при дегенерации нигростриарной системы [43].

Клиническая эффективность разагилина при БП

Монотерапия разагилином на ранней стадии БП. Исследование TEMPO представляло собой 6-месячное рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое клиническое испытание по определению эффективности, безопасности и переносимости разагилина при назначении ранее нелеченным больным на ранней стадии БП [49]. Четыреста четыре больных на ранней стадии БП были рандомизированы к получению плацебо, разагилина в дозе 1 мг/сут или разагилина в дозе 2 мг/сут. В исследование включили больных БП старше 35 лет с III или более высокой степенью тяжести болезни по шкале Hoehn и Yahr. В исследование не включили пациентов с атипичным или вторичным паркинсонизмом, больных с оценкой ниже 23 баллов по Краткой шкале оценки психического статуса, с клинически значимой депрессией или сопутствующими медицинскими проблемами. Основным критерием эффективности являлось изменение по шкале оценки БП (UPDRS). Дополнительные критерии включили изменение оценок по двигательному компоненту шкалы UPDRS, по компоненту активности в повседневной жизни (ADL) и Шкале депрессии Beck.

Анализ 26-недельных результатов показал значимое улучшение общей оценки по шкале UPDRS и оценки по двигательному компоненту шкалы в группах лечения разагилином в дозах 1 и 2 мг по сравнению с группой плацебо ($P < 0,00001$). Среднее изменение скорректированной общей оценки по шкале UPDRS за период после исходного обследования составило 4,2 ЕД в группе лечения разагилином 1 мг и 3,56 ЕД в группе лечения разагилином 2 мг. В группах активного лечения процент больных-респондеров (больных с ухудшением оценки по шкале

UPDRS менее чем на 3 ЕД) был выше, чем в группе плацебо (плацебо – 49 %, разагилин 1 мг – 66 %, разагилин 2 мг – 67 %) [49].

После первых 6 месяцев исследование TEMPO было продлено, и его общая продолжительность составила год [50]. Во время 2-й фазы исследования испытуемые, рандомизированные к получению плацебо, были переведены на лечение разагилином в дозе 2 мг/сут, тогда как испытуемые, первоначально принимавшие разагилин, продолжали принимать активный препарат. Дизайн лечения представлял собой исследование с добавлением группы с отсроченным началом лечения. При этом постулировалось, что если лечение разагилином обладает не просто симптоматическим, но и модифицирующим течение болезни эффектом, то группа, лечение которой было начато с задержкой, не должна достичь такого же улучшения, что и группа с ранним началом лечения. Основным критерием эффективности являлось изменение общей оценки по шкале UPDRS за время после исходного обследования до 52-й недели.

Сто семьдесят один испытуемый, участвовавший в первой части исследования, продолжил участие и во второй. В конце 52-й недели среднее изменение общей оценки по шкале UPDRS в трех группах лечения составило 3,01 (разагилин 1 мг/сут); 1,97 (разагилин 2 мг/сут); 4,17 (разагилин 2 мг/сут, группа с отсроченным началом лечения). У испытуемых, получавших разагилин с начала исследования, увеличение общей оценки по шкале UPDRS было меньшим, чем в группе с отсроченным началом лечения (-0,82 ЕД в группе лечения разагилином 1 мг; -0,29 ЕД в группе лечения разагилином 2 мг) [50]. Результаты исследования TEMPO свидетельствуют о возможном модифицирующем течение болезни эффекте разагилина, который был далее изучен в исследовании ADAGIO (*см.* ниже).

Разагилин в качестве вспомогательной терапии при БП. Эффективность разагилина в качестве вспомогательной терапии больных на поздней стадии БП с двигательными флуктуациями была изучена в двух крупных плацебо-контролируемых исследованиях: LARGO и PRESTO [54, 55]. Исследование PRESTO (разагилин при БП: эффективность и безопасность в лечении "выключения") представляло собой рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование с участием указанной категории больных. В исследовании, проведенном в клиниках США и Канады с участием 472 больных БП, были определены эффективность, переносимость и безопасность разагилина. В исследование включили больных с оценкой 5 баллов или менее в состоянии "выключения" по Hoehn и Yahr, у которых состояние "выключения" ежедневно продолжалось не менее 2,5 часов, получавших оптимальную и стабильную дозу леводопы в течение по крайней мере 2 недель до скрининга. Испытуемые были рандомизированы к лечению разагилином в дозе 0,5 мг/сут, разагилином в дозе 1 мг/сут или плацебо. Основным критерием эффективности являлось изменение общего среднесуточного времени "выключения"; дополнительные конечные точки включали изменение оценки по компоненту ADL шкалы UPDRS, измеренной в периоды "выключения", по сравнению с исходным значением; изменение оценки по двигательному компоненту шкалы UPDRS, измеренной в периоды "включения", и оценки состояния больного, выполненной исследователем по шкале Общего клинического впечатления (CGI-I). В обеих группах лечения разагилином продемонстрировано статистически значимое уменьшение времени "выключения" по сравнению с плацебо. В группе лечения разагилином в дозе 1 мг/сут время "выключения" продолжалось на 0,94 часа меньше, чем в группе плацебо, а в группе лечения разагилином в дозе 0,5 мг/сут время "выключения" было меньше на 0,49 часа. В пролеченных разагилином группах также продемонстрировано значимое улучшение оценки по компоненту UPDRS-ADL во время "выключения", оценки по двигательному компоненту шкалы UPDRS во время "выключения" и оценки по шкале CGI-I. В период лечения в обеих группах, принимавших разагилин, увеличилось суточное время "включения". У больных, получавших разагилин в дозе 1 мг/сут, время "включения" увеличилось больше, чем у больных, получавших разагилин в дозе 0,5 мг/сут, и в большинстве случаев это увеличение не сопровождалось вторичным усилением дискинезии. Дискинезия как нежелательное явление была описана у приблизительно 18 % больных, принимавших разагилин, и у 10 % пациентов группы плацебо [51].

Во втором исследовании, LARGO (сохраняющийся эффект при вспомогательной терапии разагилином, назначаемым один раз в сутки), – 18-недельном рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом с двойным плацебо, приняли участие 74 клиники, расположенные в Европе, Израиле и Аргентине. Дизайн исследования предусматривал сравнение эффективности и безопасности разагилина и плацебо, назначаемых в дополнение к леводопе, а также сравнение эффектов энтакапона и плацебо. В исследование включили больных на средней и поздней стадиях БП с двигательными флуктуациями, которые проводили в положении "выключения" не менее часа в сутки, состояние которых оставалось клинически стабильным в течение по крайней мере 14 дней, предшествовавших исходной оценке. Шестьсот восемьдесят семь испытуемых были рандомизированы к приему разагилина 1 мг/сут или энтакапона 200 мг с каждой дозой леводопы или соответствующего плацебо. Первичной конечной точкой являлось среднее изменение суточного времени "выключения" по сравнению с исходным значением. По сравнению с плацебо разагилин и энтакапон значимо уменьшали время "выключения" на 1,18 часа; ($p = 0,0001$) и 1,2 часа ($p < 0,0001$) соответственно. В обеих группах лечения наблюдали соответствующее увеличение суточного времени "включения", причем в большую часть времени в состоянии "включения" у больных отсутствовали беспокоящие их дискинезии. Кроме того, отмечалось небольшое, но значимое уменьшение дозы леводопы, назначаемой с разагилином (~ 24 мг/сут) и энтакапоном (~ 19 мг/сут), по сравнению с увеличением дозы леводопы на 5 мг/сут в груп-

пе плацебо (p = 0,0003 и p = 0,0024 по сравнению с плацебо соответственно). В группах лечения разагилином и энтакапоном значимо улучшились оценки по вторичным конечным точкам, включая оценку по шкале CGI, оценку по двигательному компоненту шкалы UPDRS (в состоянии "включения") и оценку UPDRS-ADL (в состоянии "выключения") [52].

Безопасность и переносимость

Три перечисленных выше клинических исследования III фазы (TEMPO, PRESTO и LARGO) продемонстрировали хорошую переносимость разагилина [49–52]. В первые 6 месяцев исследования TEMPO частота нежелательных явлений в группах активного лечения и группе плацебо была сходной. Наиболее часто наблюдавшиеся нежелательные явления включали инфекцию (18 %) и головную боль (12 %). В период исследования было зарегистрировано 20 серьезных нежелательных явлений (к которым относили госпитализацию или впервые диагностированное злокачественное заболевание): 4 случая – в группе плацебо, 6 – в группе лечения разагилином 1 мг и 10 – в группе лечения разагилином 2 мг. У двоих испытуемых из группы лечения разагилином 2 мг развился рак кожи (меланома и плоскоклеточный рак) [49]. Во время второй части исследования TEMPO (в которой все больные принимали разагилин) наиболее часто наблюдавшиеся побочные эффекты включали инфекцию (10,8 %), головную боль (5,4 %), непреднамеренную травму (4,9 %) и головокружение (4,6 %). Серьезные нежелательные явления включали 17 госпитализаций и 5 впервые диагностированных новообразований, включая меланому (1), базальноклеточный рак (1) и плоскоклеточный рак (2) [50]. В долгосрочной продленной части исследования TEMPO наиболее часто наблюдавшиеся нежелательные явления включали инфекцию, случайную травму, головокружение, нарушения сна и тошноту [53]. В исследовании PRESTO в группе, получавшей разагилин, отмечено больше случаев потери массы тела, рвоты, анорексии, дискинезии и затрудненного сохранения равновесия по сравнению с группой плацебо. Желудочно-кишечные нежелательные реакции являлись дозозависимыми. Разагилин не вызывал неблагоприятных изменений артериального давления или пульса. В период исследования в группе лечения разагилином развились три случая меланомы [51]. В исследовании LARGO частота нежелательных явлений в группах активного лечения и группе плацебо была одинаковой. Частота нежелательных дофаминергических явлений во всех трех группах была одинаковой. В группах лечения разагилином и энтакапоном по 2 % больных перенесли постуральную гипотензию [52].

Во всех трех исследованиях показатели отмены лечения были низкими. В исследовании TEMPO группы лечения разагилином и плацебо не различались статистически значимо по досрочной отмене лечения [49]. В открытой продленной части исследования TEMPO показатели отмены лечения из-за нежелательных явлений в группе с ранним и отсроченным началом лечения были одинаковыми (11,4 против 10,5 %) [53]. В исследовании LARGO в группе лечения разагилином показатели досрочной отмены лечения и досрочной отмены лечения из-за нежелательных явлений были ниже, чем в группах лечения энтакапоном и плацебо [52].

Серотонергические препараты

У больных, которым одновременно назначали неселективные ингибиторы МАО и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), описано развитие серотонинового синдрома, характеризующегося острыми изменениями психического статуса, вегетативной дисфункцией, миоклонусом и гиперрефлексией. Высказано предположение о возможности развития серотонинового синдрома и при сопутствующем использовании ингибиторов МАО-В и СИОЗС [54], хотя описанные случаи отмечаются редко. В результате обзора исследований, проведенного группой изучения болезни Паркинсона, возможный серотониновый синдром был обнаружен у 11 из 4568 больных (0,24 %), принимавших и селегилин, и СИОЗС. Лишь двое больных перенесли серьезные симптомы (0,04 %), и не было зарегистрировано ни одного случая смерти [55].

В исследованиях TEMPO и LARGO выбор разрешенных антидепрессантов, в т. ч. СИОЗС, был ограничен и включал сертралин, пароксетин, циталопрам, тразодон и амитриптилин. Нежелательных взаимодействий не наблюдалось [49, 52]. При постлицензионном надзоре над препаратом Азилект были обнаружены нефатальные случаи серотонинового синдрома у больных, которым лечение антидепрессантами и разагилином проводилось одновременно. В настоящее время справочная информация об Азилекте включает рекомендацию не допускать одновременного назначения разагилина и антидепрессантов [34]. На практике этой рекомендации следовать сложно с учетом высокой распространенности депрессии у больных БП. Поэтому при одновременном лечении больных разагилином и антидепрессантами необходимы клиническая оценка и бдительность и пациентов необходимо информировать о возможных лекарственных взаимодействиях, а также симптомах серотонинового синдрома.

Тирамин и разагилин

Тирамин, симпатомиметик непрямого действия, присутствующий в выдержанном сыре и консервированном мясе, в желудочно-кишечной системе под действием МАО подвергается метаболизму. У больных, принимающих неселективные ингибиторы МАО (транилципромин, фенельзин) и употребляющих продукты с высоким содержанием тирамина, может развиться "сырный эффект", тираминовая прессорная реакция [56]. Поскольку в кишечнике большая часть МАО присутствует в виде изоформы МАО-А, развитие такого эффекта при использовании селективного ингибитора МАО-В, например разагилина, маловероятно. Однако такая селективность снижается с повышением дозы, и с учетом этого Федеральное управление США по надзору над качеством пищевых продуктов, косметических средств и медикаментов потребовало ввести предупреждение для больных, принимающих разагилин, о необходимости

ограничить потребление с пищей тирамина. В трех исследованиях разагилина III фазы с участием больных БП (TEMPO, PRESTO, LARGO) специальные пищевые ограничения отсутствовали и были отмечены хорошая переносимость разагилина, а также отсутствие тираминовых прессорных реакций [49–55].

Сразу после завершения исследований TEMPO и PRESTO (в течение 24 часов после приема последней дозы) 72 больным, принимавшим разагилин, и 38 пациентам, принимавшим плацебо, проведены провокационные пробы: дозы тирамина составляли от 50 до 75 мг. В исследовании TEMPO ни у кого из 55 испытуемых (38 принимали разагилин, 17 – плацебо) не была достигнута заданная конечная точка (повышение систолического артериального давления при трех последовательных измерениях на 30 мм рт. ст. или более либо уменьшение частоты сердечных сокращений до уровня менее 40 ударов в минуту в течение 10 минут). В исследовании PRESTO после провокационной тираминовой пробы у 3 из 34 больных, принимавших разагилин, и у 1 из 21 пациента, принимавшего плацебо, развилось бессимптомное, нормализовавшееся без лечения повышение систолического артериального давления более чем на 30 мм рт. ст. при трех последовательных измерениях, не сопровождавшееся брадикардией или изменениями ЭКГ [57].

В недавно проведенном исследовании у здоровых испытуемых оценивали чувствительность к тирамину при одновременном назначении тирамина и разагилина. В исследовании было предусмотрено семь групп лечения, в каждой из которых испытуемых рандомизировали к назначению ингибитора МАО или плацебо. Были протестированы следующие ингибиторы МАО: фенельзин 45 мг/сут, селегилин 10 мг/сут и возрастающие дозы разагилина от 1 до 6 мг/сут. Основные критерии исхода – отношение количества тирамина, необходимого для специфичного повышения артериального давления в отсутствие ингибитора МАО, к количеству тирамина, необходимого для достижения такого эффекта в присутствии ингибитора МАО. Максимальное отношение было зарегистрировано для фенельзина. Различие между исходами при назначении разагилина против плацебо и разагилина против селегилина не было значимым, следовательно, разагилин в рекомендуемых дозах является селективным ингибитором МАО, не уступающим в этом отношении селегилину [58]. Результаты этого исследования недавно были рассмотрены FDA, после чего было отменено требование о присутствии в справочной информации обведенного в рамку предупреждения, связанного с тирамином [34].

Другие лекарственные взаимодействия

Разагилин является субстратом для изофермента CYP1A2, поэтому у больных, принимающих лекарственные препараты, ингибирующие CYP1A2, максимальная суточная доза разагилина должна составлять 0,5 мг.

В период лечения разагилином противопоказаны меперидин, трамадол, метадон, пропоксифен и препараты зверобоя продырявленного. Одновременное применение симпатомиметиков, средств для общего наркоза и местной анестезии не противопоказано.

Потенциальные модифицирующие течение БП эффекты разагилина

В настоящее время целью исследования БП является идентификация нейропротективных или модифицирующих течение заболевания препаратов. Протестировано несколько перспективных лекарственных препаратов-кандидатов, однако полученные результаты либо не выявили существенного эффекта, либо их интерпретацию затрудняют отсутствие надежных биомаркеров прогрессирования болезни и потенциальные симптоматические эффекты лекарственных препаратов [59]. Как обсуждалось выше, нейропротективные эффекты разагилина продемонстрированы в исследованиях *in vitro* и *in vivo*. Результаты исследования TEMPO свидетельствуют о потенциально модифицирующем заболевание эффекте разагилина, а в открытой продленной части исследования TEMPO продемонстрирован благоприятный эффект раннего лечения разагилином, сохранявшийся до 6,5 лет [53]. Исследование ADAGIO (задержка прогрессирования заболевания при назначении Азилекта 1 раз в сутки) было проведено для того, чтобы дополнительно изучить возможности разагилина как нейропротективного или модифицирующего течение заболевания препарата. ADAGIO было первым проспективным многоцентровым плацебо-контролируемым двойным слепым исследованием, в котором для изучения разагилина при назначении ранее нелеченным больным БП на ранней стадии болезни использовали метод отсроченного начала лечения. Дизайн отсроченного начала лечения был использован для того, чтобы избежать затрудняющих трактовку результатов симптоматических эффектов лекарственных препаратов, которые присутствовали в исследованиях с использованным ранее дизайном. Эта модель предусматривает две фазы исследования. В первой фазе ранее не получавших лекарственный препарат больных рандомизируют к получению активного препарата или плацебо в течение фиксированного периода времени. Во второй – больных, принимавших плацебо, переводят на лечение исследуемым препаратом, после чего все участвовавшие в исследовании группы получают активный препарат. Если исследуемый препарат обладает только симптоматическими эффектами, следует ожидать, что различие между группами, ставшее очевидным в первой фазе, не сохранится во второй. Однако если активный препарат обладает не только симптоматическими, но и модифицирующими течение болезни эффектами, различие между двумя группами будет сохраняться до окончания второй фазы, т. е. группа с отсроченным началом лечения “не догонит” группу с ранним началом лечения [60].

ADAGIO – 18-месячное исследование, состоявшее из двух фаз, каждая из которых продолжалась в течение 36 недель. В 4 группы лечения были рандомизированы 1176 больных для получения: 1) плацебо в I фазе с последующим лечением разагилином 1 мг/сут во II фазе; 2) плацебо в I фазе с

последующим лечением разагилином 2 мг/сут во II фазе; 3) разагилина 1 мг/сут в I и II фазах; 4) разагилина 2 мг/сут в I и II фазах. В исследовании были изучены три первичные конечные точки эффективности: 1) скорость прогрессирования оценки по шкале UPDRS в плацебо-контролирумой фазе с 12-й по 36-ю неделю в группе плацебо и группе лечения разагилином, 2) оценка изменения в обеих группах общей оценки по шкале UPDRS за период между исходным обследованием и 72-й неделей; 3) неменьшая эффективность лечения в группе с ранним началом лечения по сравнению с группой с отсроченным началом лечения, оцениваемая по углу наклона, в активной фазе исследования (с 48-й по 72-ю неделю). Разагилин в дозе 1 мг/сут соответствовал всем трем иерархическим первичным конечным точкам: обеспечивал более медленное ухудшение, измеренное по изменению угла наклона в первой фазе (0,09 ± 0,02 против 0,14 ± 0,01 ЕД в неделю; p = 0,01); меньшее ухудшение средней общей оценки по шкале UPDRS в период между исходной оценкой и 72-й неделей (2,82 ± 0,53 против 4,50 ± 0,56 ЕД; p = 0,02); неменьшую эффективность лечения, оцениваемую по углу наклона, в активной фазе исследования (0,85 ± 0,02 против 0,85 ± 0,02 ЕД в неделю; p < 0,0001). Однако разагилин в дозе 2 мг не обеспечил достижения всех трех первичных конечных точек эффективности. Анализ по подгруппам в группе, получавшей дозу 2 мг, показал, что испытуемым с исходной оценкой UPDRS, соответствующей самой высокой квартили (больные с наиболее тяжелой формой заболевания), раннее начало лечения разагилином обеспечивало значимое преимущество по сравнению с отсроченным началом лечения разагилином. Эти результаты свидетельствуют о том, что у больных с более легкой формой БП более высокая доза разагилина могла маскировать возможный модифицирующий течение заболевания эффект этого препарата [61].

Различие результатов, полученных при использовании двух доз разагилина, сложно объяснить. К тому же неясна клиническая значимость различия оценок по шкале UPDRS, составляющего 1,7 ЕД. В будущем необходимо провести исследования с целью подтверждения благоприятного эффекта разагилина в дозе 1 мг; и чтобы дифференцировать симптоматические и модифицирующие течение заболевания эффекты более высокой дозы разагилина, следует рассматривать исследования разагилина у больных БП, находящихся на более поздней стадии заболевания. Кроме того, чтобы определить, сохраняются ли преимущества раннего начала лечения разагилином при прогрессировании заболевания, необходимы долгосрочные данные.

Выводы

Разагилин является сильнодействующим, селективным и необратимым ингибитором МАО-В с подтвержденной эффективностью на ранних и поздних стадиях БП. Разагилин обладает несколькими преимуществами по сравнению с селегилином, включая прием один раз в сутки, более благоприятный профиль побочных эффек-

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

1 раз в день
Азилект®
Разагилин
Просто и эффективно

TEVA

За дополнительной информацией обращаться:
ООО «Тева», 119049, Москва,
ул. Шаболовка, д.10, стр.2, бизнес-центр «Конкорд»
тел. +7 495 644-22-34, факс +7 495 644-22-35/36
E-mail: info@teva.ru, Интернет: www.teva.ru

Реклама

тов, более эффективное подавление МАО-В и отсутствие амфетаминовых метаболитов. Показаны также нейропротективные свойства разагилина в клеточной культуре и экспериментальных моделях БП на животных. Результаты исследования ADAGIO свидетельствуют о том, что разагилин в дозе 1 мг/сут может обладать модифицирующим течение заболевания эффектом на ранней стадии БП. Однако эти наблюдения не получили подтверждения при назначении дозы 2 мг/сут.

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить эти результаты и определить, насколько устойчивыми являются начальные преимущества разагилина и замедляют ли они прогрессирование болезни в долгосрочной перспективе.

ЛИТЕРАТУРА

1. *De Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2006; 5:525–35.*
2. *Forno LS. Neuropathology of Parkinson's disease. J Neuropathol Exp Neurol. 1996;55:259–72.*
3. *Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging. 2003;24:197–211.*
4. *Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. Neuron. 2003;39:889–909.*
5. *Olanow CW. Pathogenesis of cell death in Parkinson's disease. Mov Disord. 2007;22:S335–S342.*
6. *Dawson TM, Dawson VL. Molecular pathways of neurodegeneration in Parkinson's disease. Science. 2003;302:819–622.*
7. *Hardy J, Cai H, Cookson MR, Gwinn-Hardy K, Singleton A. Genetics of Parkinson's disease and parkinsonism. Ann Neurol. 2006;60:389–398.*
8. *Klein C, Lohmann-Hedrich K. Impact of recent genetic findings in Parkinson's disease. Curr Opin Neurol. 2007;20:453–64.*
9. *Tanner CM, Ottman R, Goldman SM, et al. Parkinson disease in twins: an etiologic study. JAMA. 1999;281:341–346.*
10. *Lesage S, Durr A, Tazir M, et al. LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in Ashkenazi Jews. N Engl J Med. 2006;354:424–425.*
11. *Ozelius LJ, Senthil G, Saunders-Pullman R, et al. LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in North African Arabs. N Engl J Med. 2006;354:422–23.*
12. *Lai BC, Marion SA, Teschke K, Tsui JK. Occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2002;8:297–309.*
13. *Vogel WH, Orfei V, Century B. Activities of enzymes involved in the formation and destruction of biogenic amines in various areas of human brain. J Pharmacol Exp Ther. 1969; 165:196–203.*
14. *Tallman JF, Saavedra JM, Axelrod J. Biosynthesis and metabolism of endogenous tyramine and its normal presence in sympathetic nerves. J Pharmacol Exp Ther. 1976:199:216–21.*
15. *Collins GG, Sandler M, Williams ED, Youdim MB. Multiple forms of human brain monoamine oxidase. Nature. 1970;225:817–20.*
16. *Youdim MB, Collins GG, Sandler M, et al. Human brain monoamine oxidase, multiple forms and selective inhibitors. Nature. 1972;236: 225–28.*
17. *Tatton WG, Greenwood CE. Rescue of dying neurons: a new action for deprenyl in MPTP parkinsonism. J Neurosci Res. 1991;30:666–72.*
18. *Mytilineou C, Radcliffe P, Leonardi EK, Werner P, Olanow CW. L-deprenyl protects mesencephalic dopamine neurons from glutamate receptor-mediated toxicity in vitro. J Neurochem. 1997;68:33–39.*
19. *Tatton W, Chalmers-Redman R, Tatton N. Neuroprotection by deprenyl and other propargylamines: glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase rather than monoamine oxidase B. J Neural Transm. 2003;110:509–15.*
20. *Finberg JP, Lamensdorf I, Commissiong JW, Youdim MB. Pharmacology and neuroprotective properties of rasagiline. J Neural Transm Suppl. 1996;48:95–101.*
21. *Weinreb O, Amit T, Bar-Am O, Chillag-Talmor O, Youdim MB. Novel neuroprotective mechanism of action of rasagiline is associated with its propargyl moiety: interaction of Bcl-2 family members with PKC pathway. Ann N Y Acad Sci. 2005;1053:348–55.*
22. *The Parkinson Study Group. Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. N Engl J Med. 1989;321:1364–71.*
23. *The Parkinson Study Group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. N Engl J Med. 1993;328:176–83.*
24. *Olanow CW, Calne D. Does selegiline monotherapy in Parkinson's disease act by symptomatic or protective mechanisms? Neurology. 1992;42(4 Suppl 4):13–26.*
25. *Ricaurte GA, Seiden LS, Schuster CR. Further evidence that amphetamines produce long-lasting dopamine neurochemical deficits by destroying dopamine nerve fibers. Brain Res. 1984;303:359–64.*
26. *Churchyard A, Mathias CJ, Boonkongchuen P, Lees AJ. Autonomic effects of selegiline: possible cardiovascular toxicity in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1997; 63:228–34.*
27. *Bar-Am O, Amit T, Youdim MB. Aminoindan and hydroxyaminoindan, metabolites of rasagiline and ladostigil, respectively, exert neuroprotective properties in vitro. J Neurochem. 2007;103:500–08.*
28. *Finberg JP, Youdim MB. Modification of blood pressure and nictating membrane response to sympathetic amines by selective monoamine oxidase inhibitors, types A and B, in the cat. Br J Pharmacol. 1985;85:541–46.*
29. *Sterling J, Veinberg A, Lerner D, et al. (R)(+)-N-propargyl-1-aminoindan (rasagiline) and derivatives: highly selective and potent inhibitors of monoamine oxidase B. J Neural Transm Suppl. 1998;52:301–05.*
30. *Youdim MB, Gross A, Finberg JP. Rasagiline [N-propargyl-1R(+)-aminoindan], a selective and potent inhibitor of mitochondrial monoamine oxidase B. Br J Pharmacol. 2001; 132:500–06.*
31. *Freedman NM, Mishani E, Krausz Y, et al. In vivo measurement of brain monoamine oxidase B occupancy by rasagiline, using (11)C-ldeprenyl and PET. J Nucl Med. 2005;46:1618–24.*
32. *Thиbault JJ, Guillaume M, Levy R. Tolerability, safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rasagiline: a potent, selective, and irreversible monoamine oxidase type B inhibitor. Pharmacotherapy. 2004;24:1295–05.*
33. *Stern MB, Marek KL, Friedman J. Double-blind, randomized, controlled trial of rasagiline as monotherapy in early Parkinson's disease patients. Mov Disord. 2004;19:916–23.*
34. *Azilect (rasagiline mesylate) [package inset]. Kansas City, MO: Teva Neuroscience; 2006.*
35. *Hirsch EC, Hunot S, Faucheux B, et al. Dopaminergic neurons degenerate by apoptosis in Parkinson's disease. Mov Disord. 1999;14:383–85.*
36. *Mochizuki H, Goto K, Mori H, Mizuno Y. Histochemical detection of apoptosis in Parkinson's disease. J Neurol Sci. 1996; 137:120–23.*
37. *Olanow CW. Rationale for considering that*

propargylamines might be neuroprotective in Parkinson's disease. Neurology. 2006; 66:S69–S79.

38. Tatton WG, Chalmers-Redman RM. Modulation of gene expression rather than monoamine oxidase inhibition: (-)-deprenyl-related compounds in controlling neurodegeneration. Neurology. 1996;47:S171–S183.
39. Naoi M, Maruyama W, Yi H, Akao Y, Yamaoka Y, Shamoto-Nagai M. Neuroprotection by propargylamines in Parkinson's disease: intracellular mechanism underlying the anti-apoptotic function and search for clinical markers. J Neural Transm Suppl. 2007;(72):121–131.
40. Goggi J, Theofilopoulos S, Riaz SS, Jauniaux E, Stern GM, Bradford HF. The neuronal survival effects of rasagiline and deprenyl on fetal human and rat ventral mesencephalic neurones in culture. Neuroreport. 2000;11:3937–41.
41. Yi H, Maruyama W, Akao Y, et al. N-Propargylamine protects SHSY5Y cells from apoptosis induced by an endogenous neurotoxin, N-methyl(R)salsolinol, through stabilization of mitochondrial membrane and induction of anti-apoptotic Bcl-2. J Neural Transm. 2006;113:21–32.
42. Blandini F, Armentero MT, Fancellu R, Blaugrund E, Nappi G. Neuroprotective effect of rasagiline in a rodent model of Parkinson's disease. Exp Neurol. 2004;187:455–59.
43. Zhu W, Xie W, Pan T, et al. Comparison of neuroprotective and neurorestorative capabilities of rasagiline and selegiline against lactacystin-induced nigrostriatal dopaminergic degeneration. J Neurochem. 2008;105:1970–78.
44. Stefanova N, Poewe W, Wenning GK. Rasagiline is neuroprotectiev in a transgenic model of multiple system atrophy. Exp Neurol. 2007;210:421–27.
45. Huang W, Chen Y, Shohami E, Weinstock M. Neuroprotective effect of rasagiline, a selective monoamine oxidaze-B inhibitor, against closed head injury in the mouse. Eur J Pharmachol. 1999;366:127–35.
46. 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;114:595–05.
47. Waibel S, Reuter A, Malessa S, Blaugrund E, Ludolph AC. Rasagiline alone and in combination with riluzole prolongs survival in an ALS mouse model. J Neurol. 2004;251:1080–84.
48. Maruyama W, Takahashi T, Youdim M, Naoi M. The anti-Parkinson drug, rasagiline, prevents apoptotic DNA damage induced by peroxynitrite in human dopaminergic neuroblastoma SH-SY5Ycells. J Neural Transm. 2002; 109:467–81.
49. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. Arch Neurol. 2002;59:1937–43.
50. Parkinson Study Group. A controlled, randomized delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. Arch Neurol. 2004; 61:561–66.
51. Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial with rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson Disease and motor fluctuations. The PRESTO study. Arch Neurol. 2005;62:241–48.
52. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al. Resagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Resagiline Given Once daily, study): a randomized, double blind, parallel-group trial. Lancet. 2005;365:947–54.
53. Hauser RA, Lew MF, Hurtig HI, et al. Long-term outcome of early versus delayed rasagiline treatment in early Parkinson's disease. Mov Disord. 2009;24:564–73.
54. Suchowersky O, DeVries JD. Interaction of fluoxetine and selegiline. Can J Psychiatry. 1990;35:571–72.
55. Richard IH, Kurlan R, Tanner C, et al. Serotonin syndrome and the combined use of deprenyl and an antidepressant in Parkinson's disease. Neurology. 1997;48:1070–1076.
56. Blackwell B, Marley E, Price J, Taylor D. Hypertensive interactions between monoamine oxidase inhibitors and foodstuffs. Br J Psychiatry. 1967;113:349–65.
57. DeMarcaida JA, Schwid SR, White WB, et al. Effects of tyramine administration in Parkinson's disease patients treated with selective MAO-B inhibitor rasagiline. Mov Disord. 2006; 21:1716–21.
58. Goren T, Adar L, Sasson N. A clinical pharmacology study to determine the selective and non-selective doses of the monamine oxidase type B inhibitor, rasagiline. Neurology. 2009;72(Suppl 3):A320–A321.
59. Schapira AH, Olanow CW. Neuroprotection in Parkinson disease: mysteries, myths, and misconceptions. JAMA. 2004;291: 358–64.
60. Olanow CW, Hauser RA, Jankovic J, et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled, 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;23:2194–01.
61. Olanow C, Rascol O, Hauser R; for the ADAGIO Study Investigators. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. N Engl J Med. 2009;361:1268–78.

Информация об авторах:

Джули Лигвотер-Ким *– медицинский факультет Тафтского университета и неврологическое отделение клиники Лэхи; Берлингтон, Массачусетс, США*

Тел. +1 781-744-5127, факс +1 781-744-5243, e-mail: leegwa00@lahey.org

Елена Бортан *– неврологическое отделение клиники Лэхи; Берлингтон, Массачусетс, США*