Роль ингибитора МАО-В разагилина в терапии болезни Паркинсона

Н.В. ФЕДОРОВА*, Ф.К. ТЕКАЕВА, М.Э. БЕЛЬГУШЕВА

The role of the MAO-B inhibitor razagiline in the treatment of Parkinson's disease

N.V. FEDOROVA, F.K. TEKAEVA, M.E. BEL'GUSHEVA

Кафедра неврологии Российской медицинской академии постдипломного образования; Центр экстрапирамидных заболеваний, Москва

На фоне обзора последних достижений в области терапии болезни Паркинсона (БП) рассмотрены особенности нового препарата из группы селективных ингибиторов МАО-В — разагилина (азилекта). Собственные исследования авторов представлены результатами лечения 20 больных на развернутых стадиях болезни (средний возраст пациентов был 61,4±7,0 года). Одной из задач исследования было изучение влияния разагилина на речевые расстройства при БП. Для оценки общей эффективности терапии и влияния препарата на отдельные группы симптомов болезни использовали ряд шкал. Был установлен высокий симптоматический эффект при монотерапии на ранних стадиях заболевания и в комбинации с препаратами леводопы на развернутых стадиях болезни. Сделан вывод, что разагилин обладает нейропротективным действием и модифицирует течение БП. Он оказывает влияние на аксиальные симптомы БП: уменьшает речевые нарушения, постуральную нестабильность, частоту эпизодов застываний, выраженность лекарственных дискинезий.

Ключевые слова: *болезнь Паркинсона, терапия, ингибиторы МАО-В, разагилин (азилект).*

The features of the new selective MAO-B inhibitor razagiline (azilect) are reviewed against the background of latest advances in the field of treatment of Parkinson's disease (PD). The authors present the results of treatment of 20 patients in the full-blown stage of disease (mean age of patients 61.4±7.0 years). One of the objectives was to study the effect of razagiline on speech disorders in PD. A battery of scales was used to assess the global efficacy of treatment and the effect of the drug on the groups of symptoms. The high symptomatic effect of the drug used as monotherapy in early stages and in the combination with levodopa drugs in the full-blown stages of disease was revealed. It has been concluded that razagiline has a neuroprotective effect and modifies the course of PD. It exerts an effect on axial symptoms of PD: reduces speech disorders, postural instability, frequency of freezing episodes, severity of pharmacological dyskinesias.

Key words: *Parkinson's disease, treatment, MAO-B inhibitors, razagiline (azilect).*

Лекарственные препараты для лечения болезни Паркинсона (БП) традиционно рассматривали исключительно как средства симптоматической терапии. В сознании врачей укоренились представления, что лечение на ранних стадиях БП не следует начинать до тех пор, пока симптомы паркинсонизма не начнут влиять на социальную, бытовую и профессиональную активность больного [38]. Однако новые знания о патогенезе заболевания и появление эффективных антипаркинсонических средств изменили подход к лечению. Исследования с применением нейровизуализационных методов показали, что латентный период от начала гибели нигростриарных нейронов до появления первых двигательных симптомов БП составляет от 6 до 7 лет [6]. При этом нарастание двигательных нарушений на ранней стадии БП происходит относительно быстро: по шкале UPDRS за первый год наблюдения оценка увеличивается на 8—10 баллов, что сопровождается значительным ухудшением качества жизни больных [25]. Раннее назначение симптоматической терапии оказывает благоприятное влияние как в отношении ближайшего и долгосрочного улучшения двигательных симптомов, так и качества жизни с уменьшением риска развития моторных флюктуаций и дискинезий при последующем прогрессировании заболевания. В мультицентровом проспективном клиническом исследовании PD-LIFE [14] было установлено, что в группе больных, получавших терапию каким-либо одним противопаркинсоническим препаратом (монотерапия), показатели качества жизни были значительно лучшими к 9 и 18 мес наблюдения по сравнению с пациентами, которые лечения не получали.

В настоящее время основной фармакологической стратегией при БП является назначение препаратов, увеличивающих уровень дофамина в соответствующих мозговых структурах. Появились теоретические и практические основания для пересмотра традиционного взгляда на сроки начала дофаминергической терапии при БП. Начало лечения непосредственно после диагностики заболевания рассматривается как более перспективная и эффективная стратегия фармакотерапии БП. Предполагается, что нормализация функции базальных ганглиев при раннем начале дофаминергической терапии может поддержать компенсаторные механизмы и замедлить прогрессирование клинических симптомов.

Препараты леводопы остаются «золотым стандартом» терапии БП, обеспечивая наибольший контроль двигательных симптомов заболевания, тем не менее их обычно

© Коллектив авторов, 2011

*e-mail: Natalia.Fedorova@list.ru

Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova 2011;111:7:30

не назначают на ранних стадиях заболевания, так как длительный прием ДОФА-содержащих препаратов неизбежно приводит к появлению моторных флюктуаций и лекарственных дискинезий. Такая терапия традиционно начинается с назначения ингибиторов МАО типа В, агонистов дофаминовых рецепторов (АДАР), амантадинов, реже — антихолинергических средств при дрожательно-ригидных формах у молодых пациентов. Для того чтобы снизить риск появления побочных эффектов, большинство противопаркинсонических препаратов назначают изначально в субтерапевтической дозе, постепенно титруя ее и доводя до эффективной.

При прогрессировании БП на развернутых стадиях заболевания возникает необходимость назначения препаратов леводопы в комбинации с АДАР, ингибиторами МАО-В, ингибиторами КОМТ, антиглутаматергическими препаратами, так как довольно быстро появляются моторные флюктуации (феномен «изнашивания» однократной и суточной дозы леводопы, феномен «включения—выключения», акинезия ночного и утреннего периодов, застывания) и лекарственные дискинезии.

В среднем частота моторных флюктуаций возрастает на 10% в год при длительной терапии препаратами леводопы. Моторные флюктуации и лекарственные дискинезии диагностируются на более ранних этапах лечения, если для их выявления используются специальные шкалы. Частота двигательных флюктуаций зависит и от стадии БП: на 1-й стадии заболевания она составляет 10%, на 2-й стадии — 38%, а на 3-й стадии — 50%.

Патогенетическими факторами развития моторных флюктуаций и лекарственных дискинезий являются пульсирующая нефизиологическая стимуляция ДА-рецепторов, отражающая колебания концентрации леводопы в плазме крови; утрата буферной функции нигростриарных нейронов; нарушение способности сохранившихся нигростриарных нейронов к захвату, депонированию леводопы и синтезу дофамина из леводопы; изменение функционального состояния постсинаптических ДА-рецепторов.

Согласно современной патофизиологической концепции БП нефизиологическая дофаминовая стимуляция при приеме стандартных форм препаратов леводопы вызывает каскад патологических процессов: дизрегуляцию функции дофаминергических и недофаминергических рецепторов стриатума; образование патологических интрацеллюлярных импульсов в стриарных нейронах и базальных ганглиях, что в конечном итоге приводит к моторным флюктуациям и дискинезиям. Пульсирующая стимуляция ДА-рецепторов приводит к индуцированию различных изменений экспрессии генов в стриарных нейронах [28].

Комбинированная терапия позволяет улучшить контроль двигательных симптомов, однако при этом возрастает риск побочных эффектов, возникающих в результате взаимодействия препаратов между собой и кумуляции их нежелательных явлений. Многие из них не только беспокоят пациентов с БП, но и сказываются на их благосостоянии, так как их коррекция требует дополнительных финансовых затрат [35].

Идеальный препарат для лечения различных стадий БП должен замедлять или даже останавливать прогрессирование заболевания, обеспечивать контроль основных симптомов паркинсонизма, моторных флюктуаций за счет поддержания постоянного уровня дофамина в головном мозге и обеспечения более постоянной, близкой к физиологической тонической стимуляции дофаминовых рецепторов стриатума. Кроме того, желательно, чтобы такой препарат обладал высоким профилем безопасности, был удобен для приема больным БП и сохранял высокий уровень комплаентности (приверженности пациента к назначенному лечению) [37].

В указанном аспекте внимание привлекает новый ингибитор МАО типа В второго поколения разагилин (азилект), который является необратимым ингибитором МАО-фермента, метаболизирующего дофамин. В результате повышается уровень наличного дофамина в нейронах, что ведет к усилению дофаминергической передачи.

Существуют различные типы МАО. Среди них наиболее изучены МАО типа А и В. Концентрация МАО-В преобладает в головном мозге, МАО-А преимущественно находится в желудочно-кишечном тракте. МАО-В является основным ферментом, который метаболизирует дофамин в головном мозге до гомованилиновой кислоты, в отличие от МАО-А, обеспечивающей окислительное дезаминирование норадреналина и серотонина. При назначении селективного ингибитора МАО-В снижается окислительное расщепление дофамина и его содержание в нейронах увеличивается.

Ингибитор МАО-В первого поколения селегилин редко применяют в клинической практике, так как он обладает незначительным симптоматическим эффектом при назначении в виде монотерапии и в комбинации с препаратами леводопы [17, 18, 26, 30]. Кроме того, основным метаболитом селегилина является симпатомиметик амфетамин, который вызывает психические, кардиоваскулярные и неврологические побочные эффекты. Предположения, что селегилин обладает нейропротекторным действием, не подтвердились в исследовании DATATOP [3].

Высокоселективный необратимый ингибитор МАО-В нового поколения разагилин в 10 раз эффективнее селегилина по влиянию на МАО-В [7]. При его метаболизме не образуются токсичные метамфетамин и амфетамин, вызывающие тахикардию, артериальную гипертензию и психические расстройства. Более того, его основным метаболитом является аминоиндан, который уменьшает двигательные и когнитивные нарушения и обладает самостоятельным нейропротекторным эффектом [2].

Таким образом, фармакотерапевтический эффект разагилина обусловлен действием как самого препарата, так и его метаболита аминоиндана.

При пероральном приеме разагилин быстро абсорбируется, максимальная концентрация в плазме крови достигается через 30 мин после приема однократной дозы; хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Несмотря на короткий период полужизни в плазме (0,6—2 ч), свойства необратимого ингибитора МАО-В позволяют назначать разагилин 1 раз в сутки в дозе 1 мг. В отличие от ингибиторов МАО-А разагилин не влияет на метаболизм тирамина, содержащегося в ряде продуктов (сыр, морепродукты, копченые мясопродукты, маринованная сельдь, пиво, соевые продукты и др.) и не вызывает тираминового «сырного эффекта», который проявляется гипертоническим кризом, тахикардией, мидриазом, головной болью, гиперемией лица. При применении разагилина пациенты не должны придерживаться диеты, ограничивающей поступление с пищей тирамина.

Одним из наиболее важных аргументов в пользу целесообразности начала терапии БП с назначения разагилина является его нейропротекторный эффект. Известно, что патофизиологические механизмы нейродегенерации при БП реализуются с помощью оксидантного стресса, образования свободных радикалов, развития митохондриальной и протеосомальной дисфункции, а также воспалительных процессов [22]. Нейропротекторные свойства разагилина получили подтверждения в многочисленных исследованиях *in vitro* и *in vivo*. Разагилин повышал выживаемость мезенцефалических, эмбриональных, кортикальных и нигростриарных нейронов при воздействии гипоксии, ишемии, различных токсинов; блокировал нейротоксичность глутамата. В экспериментальных условиях препарат увеличивал выживаемость животных, которые подвергались воздействию гипоксии, травматическим повреждениям, локальной ишемии; повышал жизнеспособность митохондрий и препятствовал реализации процессов клеточного апоптоза [4,25]. Выявлено, что препарат способствует выживанию клеток за счет уменьшения оксидантного стресса, увеличения синтеза антиапоптозных белков и активации белковых киназ [1].

Фармакотерапевтическая эффективность разагилина в виде монотерапии на ранних стадиях БП была изучена в двух обширных исследованиях — ТЕМРО и АДАЖИО (табл. 1).

Целью рандомизированного двойного слепого клинического исследования ТЕМРО (TVP-1012 in Early Monotherapy for Parkinson's disease Outpatients) являлось сравнение влияния раннего и позднего начала терапии разагилином на прогрессирование инвалидизации при БП (23, 32). В результате проведенного исследования было выявлено, что у пациентов, принимавших разагилин в дозе 1 или 2 мг в сутки в течение 1 года, нарастание баллов шкалы UPDRS было на 2,29 пунктов меньше, чем у больных, получавших первые 6 мес плацебо с последующим переходом на разагилин в дозе 2 мг в сутки (p=0,01). Таким образом, у пациентов, принимавших на протяжении 12 мес разагилин в дозе 2 или 1 мг в сутки, наблюдалось менее выраженное ухудшение функционального состояния по сравнению с больными с отсроченным на 6 мес началом терапии.

Модель исследования с отсроченным началом терапии была применена с целью разделения непосредственного симптоматического действия разагилина и его влияния на прогрессирование заболевания (модифицирующее действие) [21]. При таком дизайне часть пациентов начинают прием препарата с момента начала исследования, в то время как остальные больные — после определенной задержки. Так как ко II фазе исследования все пациенты на протяжении как минимум 6 мес принимали разагилин, симптоматическое действие препарата было нивелировано. Таким образом, различия в функциональном состоянии на момент последнего визита не могли быть объяснены только симптоматическим эффектом разагилина. Одним из возможных объяснений полученных результатов ТЕМРО может быть то, что разагилин замедляет нарастание функциональных нарушений и инвалидизации при БП. Методика с отсроченным стартом терапии может считаться стандартом для выявления модифицирующего эффекта на фоне симптоматического действия препарата.

Второе крупное исследование эффективности разагилина на ранней стадии БП — АДАЖИО (ADAGIO — Attenuation of Disease progression with Azilect Given Once-daily). Его целью являлась оценка эффективности разагилина в качестве препарата, модифицирующего течение БП [29]. В исследовании сопоставлялся эффект разагилина при раннем назначении (18 мес активной терапии) и при отсроченном начале лечения (первые 9 мес приема плацебо с последующим назначением разагилина). По данным исследования отмечено уменьшение прогрессирования степени тяжести заболевания: нарастание баллов шкалы UPDRS было меньшим на 38% в группе раннего начала терапии разагилином спустя 72 нед исследования по сравнению с группой с отсроченным стартом терапии. Эти результаты свидетельствуют в пользу раннего назначения разагилина и подтверждают модифицирующее действие препарата на течение БП.

В 2005—2006 гг. Европейская федерация неврологических обществ, Национальный институт здоровья Великобритании и общество «Movement Disordes» рекомендовали разагилин в качестве препарата первого выбора для лечения ранних стадий БП [12, 18, 19] (табл. 2).

Эффективность разагилина в качестве дополнительной терапии в комбинации с препаратами леводопы у больных на развернутых стадиях заболевания оценивалась в двух мультицентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях: ПРЕСТО (PRESTO, Parkinson's Rasagiline: Efficacy and Safety in the Treatment of «Off») [33] и ЛАРГО (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily) [37] (табл. 3).

Исследование ПРЕСТО было проведено в 57 центрах США и Канады. Его длительность составила 26 нед. На 3 группы были рандомизированы 472 больных: две группы получали разагилин в дозе 0,5 или 1 мг, одна группа — плацебо. Целью исследования являлось определение безопасности, переносимости и эффективности разагилина в

Таблица 1. **Результаты клинической эффективности разагилина на ранней стадии БП**

Исследование	Длительность (нед)	Доза разагилина, мг в сутки	Число больных	Результаты
ТЕМПО	26	1 или 2	404	Значительное улучшение: двигательных функций, повседневной активности, качества жизни
ТЕМПО с отложенным стартом, активная фаза	52	1 или 2	380	Выраженность симптомов меньше при раннем назначении разагилина по сравнению с группой с отсроченным началом терапии
АДАЖИО	72	1 или 2	1176	Значительно меньшее (на 38%) нарастание степени тяжести (баллов UPDRS) при раннем начале терапии; модификация течения БП

Таблица 2. **Рекомендации назначения разагилина в качестве монотерапии на ранних стадиях БП**

MDS	Эффективность терапии для контроля симптомов
NICE*	Препарат первого выбора на ранних стадиях БП
EFNS**	Эффективность для симптоматического контроля ранних стадий — уровень доказательности А

Примечание. *NICE — National Institute of Health and Clinical Excellence — Национальный институт здоровья Великобритании; **EFNS-MDS-ES — European Federation of Neurological Societies — Европейская федерация неврологических обществ.

Таблица 3. **Клинические исследования разагилина на развернутых стадиях БП**

Исследование	Длительность, нед	Доза разагилина, мг	Число больных	Результаты
ПРЕСТО	26	0,5 или 1,0	472	Уменьшение периода «выключения» симптомов паркинсонизма Увеличение периода «включения» Улучшение повседневной активности
ЛАРГО	18	1,0	687	Уменьшение моторных флюктуаций Снижение дозы леводопы Сопоставимый с энтакапоном эффект

комбинации с леводопой у больных БП с моторными флюктуациями. На фоне терапии разагилином средняя продолжительность периодов «выключения» уменьшилась на 29% при приеме 1 мг в сутки и на 23% в группе, получавших 0,5 мг. Кроме того, на фоне приема разагилина уменьшались показатели унифицированной рейтинговой шкалы оценки тяжести БП (UPDRS) и увеличивались показатели шкалы общего клинического улучшения (CGI); при этом отмечалась хорошая переносимость препарата.

Исследование ЛАРГО было проведено в 74 центрах Европы, Аргентины и Израиля. Его длительность составила 18 нед. На 3 группы были рандомизированы 678 пациентов с БП с моторными флюктуациями: две группы получали 1 мг разагилина или 200 мг энтакапона с каждой дозой леводопы; третья группа получала плацебо. Целью исследования было определение безопасности и эффективности разагилина в комбинированной терапии с препаратами леводопы по сравнению с плацебо и ингибитором КОМТ энтакапоном. Основным результатом являлось изменение общей длительности периодов «выключения». Также в ходе лечения оценивались изменения по шкалам UPDRS и CGI. Прием разагилина в дозе 1 мг в сутки снижал общую длительность периодов «выключения» приблизительно на 1 ч в сутки и уменьшал симптомы заболевания; при этом эффект был сопоставим с эффектом энтакапона.

Ранее ни в одном исследовании не оценивались параллельно эффективность ингибиторов МАО-В и КОМТ у больных БП с моторными флюктуациями. Результаты наглядно продемонстрировали клиническую эффективность обоих препаратов в отношении коррекции моторных флюктуаций. В исследовании ЛАРГО разагилин приводил к значительному улучшению *аксиальных симптомов*: показателей постуральной неустойчивости, нарушений походки, застываний. Разагилин хорошо переносился и имел профиль безопасности, сходный с плацебо в различных возрастных группах (до и после 70 лет). В исследованиях ЛАРГО и ТЕМРО отдельно был проведен анализ влияния разагилина на когнитивные и поведенческие функции, который показал отсутствие осложнений со стороны психической сферы [10].

Данные свойства разагилина позволяют считать его препаратом выбора для комбинированной терапии БП с моторными флюктуациями [36]. Разагилин в 2005 г. был одобрен для применения в странах Европы, а с 2006 г. применяется в США и Канаде. При выработке рекомендаций для терапии больных БП с моторными флюктуациями Американская академия неврологии определила, что разагилин обладает наивысшим уровнем доказательности фармакотерапевтической эффективности у этих групп пациентов [33].

Препарат разагилин принимается по 1 мг 1 раз в сутки без титрования дозы, независимо от приема пищи, при его приеме не требуется специальной диеты. Однократный прием препарата в течение суток удобен, хорошо переносится и имеет низкий спектр побочных эффектов. При приеме разагилина отмечена высокая комплаентность больных БП — 95% [35].

Цель настоящего исследования состояла в изучении эффективности разагилина (азилекта) на развернутых стадиях БП в комбинации с препаратами леводопы.

Задачами исследования являлись изучение влияния разагилина на степень выраженности двигательных нарушений; определение динамики периодов «включения» и «выключения» и лекарственных дискинезий на фоне лечения; а также влияние на речевые нарушения, постуральную нестабильность и застывания при БП. Одной из задач исследования было изучение влияния азилекта на речевые расстройства при БП.

Внимание к речевым расстройствам было обусловлено тем, что в 89% случаев при БП развивается голосовой дефицит, в 45—50% присоединяются артикуляционные изменения [24], что приводит к коммуникационным проблемам, которые вызывают чувство разочарованности, усугубляют депрессию и снижают качество жизни. Недостаточность смыкания голосовых складок, ригидность мышц гортани и нарушение дыхания приводит к снижению интенсивности голоса. Артикуляционные изменения возникают в результате гипокинезии мышц языка, губ и нижней челюсти [5]. У 25% больных БП наблюдаются изменения в системе резонаторов — нарушение небно-глоточного смыкания, что приводит к носовому оттенку голоса [16]. Выраженность дизартрии обычно нарастает с развитием основного заболевания. Речь больных БП обычно лишена эмоциональной окраски, монотонна по тембру, лишена интонаций [9]. Большинство пациентов с БП отмечают изменение скорости речи, наблюдаются

эпизоды ускорения или замедления, речевые пропульсии [8]. Также может нарушаться плавности речи, возникают эпизоды так называемого «топтания» на месте при повторении слогов, слов и целых фраз, при этом пациент не может продолжить предложение [20]. Часто затруднена инициация речи. Все изменения речи при БП объединены одним термином — гипокинетическая дизартрия. Роль этих нарушений в осуществлении контактов в социуме и их влияние на повседневную активность и качество жизни обусловили целесообразность включения в задачи собственного исследования изучение влияния азилекта на речевые нарушения.

Материал и методы

Исследование было проведено на кафедре неврологии Российской медицинской академии постдипломного образования в 2010 г. В работу были включены 20 больных (13 мужчин и 7 женщин), средний возраст 61,4± 7,0 года; степень тяжести БП 2,0±0,6 балла; продолжительностью заболевания — 5,2±1,9 года. У большинства пациентов (50%) была диагностирована смешанная, у 30% — акинетико-ригидная, у 20% — дрожательно-ригидная формы заболевания. Длительность лечения препаратами леводопы составила 2,3±0,8 года; средняя суточная доза леводопы — 370±164 мг.

В исследование включались больные в возрасте старше 40 лет с клиническим диагнозом БП со степенью тяжести заболевания 2—4 балла по шкале Хена—Яра с наличием моторных флюктуаций (феномена истощения однократной дозы леводопы), застываний и речевых нарушений в течение последних 3 мес. Больные должны были находиться на стабильных дозах противопаркинсонических средств в течение 1 мес перед включением в исследование. Азилект назначался в дозе 1 мг в сутки, однократно в утренние часы на протяжении 3 мес.

Степень тяжести БП оценивалась с помощью шкалы Хена и Яра и шкалы UPDRS [11]. Уровнь качества жизни оценивался с помощью вопросника состояния качества жизни больных БП (PDQ-39) [34]. Для оценки степени выраженности речевых расстройств использовался индекс голосового дефекта (VHI-10) [19]; для оценки внезапных эпизодов моторного блока — шкала застываний (FOG-Q) [13]. Постуральная нестабильность оценивалась с помощью шкалы равновесия Берга (Berg Balance Scale) [3]. Оценка степени тяжести леводопа-индуцированных дискинезий проводилась с помощью шкалы оценки аномальных непроизвольных движений (AIMS) [15] и шкалы дискинезий Obeso [27].

Основными критериями эффективности являлись динамика показателей шкалы UPDRS и динамика продолжительности периодов «включения» и «выключения» в течение дня. Дополнительными критериями эфективности были динамика речевых расстройств, числа застываний, выраженности постуральной нестабильности и дискинезий. Среди включенных в исследование больных БП 12 были с дискинезией (дистонией) периода «выключения» и 8 — с двухфазной дискинезией. Сумма баллов по оценочной шкале дискинезий Обезо у больных с дискинезией «выключения» составила 1,5±1,5; у больных с двухфазной дискинезией — 2,5±1,0 (среднее значение — 2,0±1,5 балла); сумма баллов по шкале AIMS у пациентов с дискинезией «выключения» — 16,3±7,8; у пациентов с двухфазной дискинезией —22,1±8,9 (среднее значение баллов — 19,2±9,6 балла).

Результаты и обсуждение

Динамика показателей в процессе лечения разагилином больных БП представлена в табл. 4.

На фоне терапии разагилином наряду с уменьшением двигательных нарушений отмечалось улучшение показателей повседневной активности, качества жизни больных БП. Кроме того, уменьшалась выраженность дистоний периода «выключения» и двухфазных дискинезий.

Отдельный анализ выраженности аксиальных расстройств показал значительный регресс речевых нарушений, постуральной нестабильности и застываний (табл. 5).

Одним из критериев эффективности разагилина явилась динамика периодов «включения» и «выключения» при добавлении препарата к леводопе. На фоне комбинированной терапии отмечен достоверный регресс продолжительности периодов «выключения» и увеличение периодов «включения» с максимальной двигательной активностью в течение суток (табл. 6).

Несмотря на противоречивые данные о влиянии противопаркинсонической терапии на речевые и голосовые расстройства, коррекция противопаркинсонической терапии приводила не только к достоверному улучшению двигательных функций, но и к уменьшению речевых расстройств и улучшению качества жизни больных БП.

Таблица 4. **Динамика показателей на фоне лечения больных БП разагилином**

Шкала	До лечения	Количество баллов на фоне лечения через 1 мес	Количество баллов на фоне лечения через 3 мес	Улучшение от исходного уровня, %
Повседневная активность (UPDRS II), баллы	8,4±4,1	7,6±2,3*	6,8±2,8*	19,0
Двигательные расстройства (UPDRS III), баллы	19,2±9,6	18,9±9,2*	15,8±8,6*	17,7
Шкала дискинезий (AIMS)	19,2±9,6	17,1±1,8*	14,3±2,4*	27,0
Шкала дискинезий Obeso, баллы	2,0±1,5	2,0±1,5	1,5±0,8*	25,0
Качество жизни (шкала PDQ-39), баллы	118,3 ±3,6	117,4±2,8*	109,4±2,1*	7,5
Шкала равновесия Берга, баллы	34,3±2,3	32,8±2,6*	28,3±2,4*	17,5
Шкала застываний (FOG-G, баллы)	19,1±1,8	16,2±1,4*	15,8±1,6*	17,3

Примечание. Здесь и в табл. 5 и 6: достоверные различия по сравнению с переходом до лечения при * — $p \leq 0{,}05$.

Таблица 5. **Динамика аксиальных нарушений (показатели шкалы UPDRS) на фоне лечения разагилином**

Показатель	Количество баллов до лечения	Количество баллов на фоне лечении через 1 мес	Количество баллов на фоне лечении через 3 мес	% улучшения по сравнению с исходным уровнем
Индекс голосового дефекта	29,1±2,8		21,3±5,6*	26,8
Речевые расстройства (UPDRS), баллы	3,4±0,8	3,0±0,6*	2,8±0,4*	17,6
Застывания (UPDRS), баллы	3,1±0,4	2,6±0,4*	2,2±0,4*	29
Постуральная нестабильность (UPDRS), баллы	5,6±1,7	4,8±1,4*	4,1±0,9*	26,7
Аксиальные нарушения, общий балл	12,1±2,9	10,4±2,4*	9,1±1,7*	24,8

Таблица 6. **Динамика продолжительности периодов «включения» и «выключения» (ч) на фоне терапии разагилином больных БП**

Период	До лечения	На фоне лечения через 1 мес	На фоне лечения через 3 мес	Улучшения от исходного уровня, %
«Выключение»	6,3±1,6	4,4±1,2*	2,6±0,8*	33,9
«Включение»	7,8±2,4	9,6±2,8*	11,8±3,1*	33,9

Таким образом, разагилин является высокоэффективным необратимым ингибитором МАО-В длительного действия. Препарат оказывает высокий симптоматический эффект при монотерапии на ранних стадиях болезни и в комбинации с препаратами леводопы — на ее развернутых стадиях. Разагилин обладает нейропротекторным действием и модифицирует течение БП. Он оказывает влияние на аксиальные симптомы БП: уменьшает речевые нарушения, постуральную нестабильность, частоту эпизодов застываний, выраженность лекарственных дискинезий периода окончания дозы и двухфазных дискинезий.

Ряд положительных особенностей разагилина — однократный прием в сутки без титрации дозы, отсутствие необходимости коррекции дозы у пожилых людей, отсутствие негативного влияния на когнитивные функции, поведение и настроение — делают целесообразным назначение препарата на разных стадиях БП у больных разных возрастных групп.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Akao Y., Maruyama W., Yi H. et al.* An anti-Parkinson's disease drug, N-propargyl-1-(R)-aminoindan (rasagilin), enhances expression of anti-apoptotic Bcl-2 in human dopaminergic SH-SY5Y cells. Neurosci Lett 2002; 326: 105—108.
2. *Bar Am O., Amit T., Youdim M.B.H.* Contrasting neuroprotective and neurotoxic actions of respective metabolites of anti-Parkinson drag rasagiline and selegiline. Neurosc Lett 2004; 355: 169—172.
3. *Berg K., Wood-Dauphinee S., Williams J.I., Gayton D. Measuring* balance in the elderly: Preliminary development of an instrument. Physiotherapy Canada 1989; 41: 304—311.
4. *Blandini F.* Neuroprotection by rasagiline: a new therapeutic approach to Parkinson's disease? CNS Drug Rev 2005; 11: 183—194.
5. *Brookshire R.H.* Introduction to neurogenic communication disorders (6th ed.). St. Louis, MO; Mosby 2003.
6. *Chaudhuri K.R., Healy D.G., Schapira A.H.* National Institute for Clinical Excellence. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. Lancet Neurol 2006; 5: 235—245.
7. *Chen J.J., Ly A.V.* Pasagiline: A second-generation monoamine oxidase type-B inhibitor for the treatment of Parkinson's disease. Am J Health Syst Pharm 2006; 63: 915—928.
8. *Darley F.L., Aronson A.E., Brown J.R.* Motor speech disorders. Philadelphia: W.B. Saunders 1975.
9. *Duffy J.R.* Motor speech disorders: Substrates, differential diagnosis, and management. St. Louis, MO: Mosby 1995.
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. *Fahn S., Elton R.* UPDRS program members Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S., Marsden C.D., Golstein M., Calne D.B. (ed.). Recent developments in Parkinson's disease, vol. 2. Macmillan Healthcare Information, Florham Park 1987; 153—165.
12. *Getz C.G., Poewe W., Rascol O.* Mov Disordes 2005; 20: 5: 523—539.
13. *Giladi N., Shabtai H., Simon E.S. et al.* Construction of freezing of gait questionnaire for patients with Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2000; 6: 165—170.
14. *Grosset D., Taurah L., Burn D.J.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78: 465—469.
15. *Guy W.* Assessment manual for psychopharmacology. US Washington, DC: Government Printing Office 1976.
16. *Hoodin R.B., Gilbert H.R.* Nasal airflows in Parkinsonian speakers. J Commun Disord 1989; 22: 169—180.
17. *Horstink M., Tolosa E., Bonucelli 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: 11: 1170—1185.
18. *Horstink M., Tolosa E., Bonuccelli U. et. al.* Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of joint task force of the EFNS and MDS-ES. Part II: late (complicated) Parkinson's disease. Eur J Neurol 2006; 13: 1186—1202.
19. *Jacobson B., Johnson A., Grywalski C. et al.* The Voice Handicap Index (VHI): Development and validation. American Journal of Speech-Language Pathology 1997; 6: 66—67.
20. *Koller W.C.* Sensory symptoms in PD. Neurology 1984; 34: 957—995.
21. *Leber P.* Slowing the progression of Alzheimer disease: methodological issues. Alzheimer Dis Assoc Disord 1997; 11: Suppl 5: 10—21.
22. *Lev N., Dialdetti R., Melamed E.* Initiation of symptomatic therapy in Parkinson's disease: dopamine agonists vs. levodopa. J Neurol 2007; 254: Suppl 5: 19—26.

23. *Lew M.F., Hauser R.A., Hurtig H.I. et al.* and the TEMPO Extension Study Group. Long-term efficacy of rasagiline in Parkinson's disease patients. Parkinsonism Relat Disord 2005; 11: Suppl 2: 129.
24. *Logemann J.A., Fisher H.B., Blonsky E. et al.* Frequency and concurrence of vocal tract dysfunction in the speech of a large sample of Parkinson's individuals. Journal of Speech and Hearing Disorders 1978; 42: 47—57.
25. *Mandel S., Weinred O., Amit T. et al.* Mechanism of neuroprotective action of the anti-Parkinson drug and its derivatives. Brain Res Rev 2005; 48: 379—387.
26. *Miyasaki J.M., Martin W., Suchowersky O. et al.* Practice parameter: initiation of treatment for Parkinson's disease: an evidence-based review. Report of Quality Standards Subcommittee of American Academy of Neurology. Neurology 2002; 58: 11—17.
27. *Obeso J.A., Grandas F., Vaamonde J. et al.* Motor complications associated with chronic levodopa therapy in Parkinson's disease. Neurology 1989; 39: Suppl 2: 11—19.
28. *Olanov C.W., Agid Y., Mizuno Y. et al.* Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current controversies. Mov Disord 2004; 19: 997—1005.
29. *Olanow C.W., Hauser R., Jankovic J. et al.* A randomized, double-blind, 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; 10: 1002.
30. *Pahwa R., Factor S.A., Lyons K.E. et al.* Practice Parameter: Treatment of Parkinson's 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.
31. Parkinson Study Group. Impact of deprenyl and tocopherol treatment on Parkinson's disease in DADATOP patients requiring levodopa. Ann Neurol 1996; 39: 37—45.
32. Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. Arch Neurol 2004; 61: 561—566.
33. Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: the PRESTO study. Arch Neurol 2005; 62: 241—248.
34. *Peto V., Jenkinson C., Fitzpatrik R.* The development and validating of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease. Quality of life research 1995; 4: 241—249.
35. *Rascol O., Payoux P., Ory F. et al.* Limitations of current Parkinson's disease therapy. Ann Neurol 2003; 53: Suppl 3: 515.
36. *Rascol O.* Expert Opin. Pharmacother 2005; 6: 2061.
37. *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.
38. *Samii A., Nutt J.G., Ranson B.R.* Parkinson's disease. Lancet 2004; 363: 1783—1794.