

УДК 616.858-085:615.217.3

DOI: 10.22141/2224-0713.5.107.2019.176705

Демченко А.В.

Запорізький державний медичний університет, Навчально-науковий медичний центр «Університетська клініка», м. Запоріжжя, Україна

Роль інгібітору MAO-B разагіліну в лікуванні хвороби Паркінсона

Резюме. У статті обговорюється проблема хвороби Паркінсона (ХП), яка є другим за важливістю нейродегенеративним захворюванням у розвинутому суспільстві після хвороби Альцгеймера. В Україні поширеність ХП становить 140 випадків на 100 000 населення. Основними факторами, що підвищують рівень смертності при ХП, є деменція, наявність галюцинацій, дисфагії, переважання акінетико-ригідної форми з раннім порушенням рівноваги й ходи. Відсутність класичного тремору спокою, симетричність симптоматики асоційовані зі зниженням виживаності, на той час як наявність тремору спокою — зі збільшенням. Основна проблема в лікуванні ХП полягає в тому, що, незважаючи на досягнуте значне покращання якості життя хворих і виражений симптоматичний ефект, у цілому сучасні терапевтичні можливості поки не дозволяють запобігати подальшій дегенерації дофамінергічних нейронів і прогресуванню хвороби, тому клінічна практика вимагає впровадження терапевтичних стратегій, що впливають на патогенетичні основи хвороби. Це особливо актуально, коли пацієнти на ранніх стадіях ХП мають найбільш високий нейропластичний резерв, а стратегія їх безперервного лікування повинна бути орієнтована на десятиріччя вперед. Розробка нових терапевтичних засобів, включно з селективними інгібіторами моноаміноксидази (MAO), змінила обличчя лікування ХП. Пацієнтам віком 50–70 років із малою й помірною вираженістю рухового дефіциту й за відсутності виражених когнітивних розладів призначають лікування інгібітором MAO-B або агоністами дофамінових рецепторів; при тяжких рухових порушеннях — препаратами леводопи, а тоді, коли невеликі її дози (300–400 мг/добу) не забезпечують достатнього клінічного ефекту, додатково призначають інгібітор MAO-B, агоністи дофамінових рецепторів або амантадин з метою уникнення подальшого підвищення дози леводопи. Додавання інгібітору MAO-B і/або агоністів дофамінових рецепторів до леводопи дає змогу знизити її дозу на 15–30 % без втрати ефективності й сприяє відстроченню розвитку моторних флуктуацій.

Ключові слова: хвороба Паркінсона; лікування; селективні інгібітори моноаміноксидази

Хвороба Паркінсона (ХП) є прогресуючим інвалідизуючим нейродегенеративним захворюванням, другим за важливістю в розвинутому суспільстві — після хвороби Альцгеймера, її поширеність становить від 41 випадку на 100 000 населення на четвертій декаді життя до більше ніж 1900 випадків на 100 000 населення віком від 80 років [14, 33], в Україні — 140 випадків на 100 000 населення [3]. Кількість пацієнтів, які страждають від ХП, зростає щорічно: якщо у 2005 році вона становила приблизно 4,1 мільйона

людей, то на сьогодні у світі зареєстровано понад 10 мільйонів людей, хворих на ХП, а за статистичними прогнозами цей показник може збільшитися майже вдвічі вже до 2030 року [5].

Результати наукових досліджень показали, що захворюваність на ХП у чоловіків вища, ніж у жінок, зі співвідношенням 1,46 відповідно [8].

Показник смертності пацієнтів із ХП у 1,6–2,5 раза вищий, ніж у популяції тієї ж вікової групи [1, 8]. До фатальних наслідків при ХП призводять пневмо-

нія, уросепсис та інші інфекційні ускладнення, серцево-судинні захворювання, електролітні розлади й пов'язані з ними ускладнення, ендокринні захворювання й порушення обміну речовин у вигляді декомпенсації цукрового діабету й своєчасно не виявлених гіпоглікемічних станів, онкологічні захворювання [1, 8, 25]. Основними факторами, що підвищують рівень смертності при ХП, є деменція, наявність галюцинацій, дисфагії, переважання акінетико-ригідної форми з раннім порушенням рівноваги й ходи [8]. Відсутність класичного тремору спокою, симетричність симптоматики асоційовані зі зниженням виживання, на той час як наявність тремору спокою його збільшувала [25].

До захисних чинників, що зменшують ризик розвитку ХП, відносять вживання кави, тривале за часом паління, помірно високий рівень уратів у крові. Менш переконливими є дані стосовно фізичної активності, прийому статинів, антагоністів кальцію й нестероїдних протизапальних засобів (Карабань, 2017).

Основні клінічні прояви ХП зумовлені загибеллю пігментованих дофамінпродукуючих нейронів компактної частини чорної субстанції середнього мозку, розвитком дегенерації нігостріатного, мезолімбічного й мезокортикальних шляхів, загальним зниженням концентрації дофаміну й дисбалансом нейротрансмітерних систем мозку, що включають норадренергічні, холінергічні й серотонінергічні. Хвороба проявляється широким спектром рухових і нерухових (нервово-психічних, сенсорних, автономних) порушень [4, 6]. Незважаючи на прогресуючий характер перебігу захворювання, грамотно розроблена стратегія й послідовно втілена тактика терапії є провідними факторами підтримки якості й збільшення тривалості життя пацієнтів [6].

Етіологія ХП є поліморфною, вона постійно вивчається [30]. Але патофізіологічні процеси, що мають місце при різних стадіях захворювання, становлять не менший інтерес для дослідників. На сьогодні доведено, що морфологічний субстрат при ХП не обмежується тільки компактною частиною чорної субстанції, теорія стадійності патогенезу ХП передбачає поступове залучення до патологічного процесу структур стовбура головного мозку з подальшим поширенням на центральну нервову систему [12]. Зокрема, відомо, що процес дегенерації нейронів при ХП ініціюється формуванням неправильної конструкції білка α -синуклеїну (α -Syn), який накопичується й агрегує токсичні компоненти. Наукові дослідження останнього часу показали, що накопичення агрегатів білка альфа-синуклеїну відбувається й у структурах периферичної вегетативної нервової системи (сплетеннях шлунково-кишкового тракту), нейронах надниркових і слинних залоз, шкірі, що дозволило припустити можливість початкового залучення структур периферичної вегетативної нервової системи з подальшим поширенням патологічного агента по волокнах блукаючого нерва до централь-

ної нервової системи з ураженням дорсального ядра вагуса [26]. Важливу патогенетичну роль у процесі нейродегенерації відіграють і порушення функціонування мітохондрій із гіперпродукцією активних форм кисню (оксидативний стрес), збільшення внутрішньоклітинної концентрації кальцію внаслідок впливу надмірної кількості збуджувальних амінокислот (феномен ексайтотоксичності), запальна реакція мікроглії [7, 8]. Також на сьогодні дискусійними, обговорюваними в науковій літературі є питання про можливість вважати біомаркером ХП білок DJ-1, що бере участь у багатьох клітинних функціях, зокрема регуляції транскрипції й відповіді на оксидативний стрес [7, 23], що пов'язано з процесом нейродегенерації.

Діагноз ХП встановлюється переважно на основі аналізу анамнестичних і клінічних даних. Нейровізуалізація головного мозку може мати значення для виключення інших захворювань (пухлини мозку, гідроцефалії, дисциркуляторної енцефалопатії) і призначається в разі виявлення атипичних, нехарактерних для ХП анамнестичних даних або клінічних симптомів. Сучасні методи нейровізуалізації (одnofотонна емісійна комп'ютерна томографія, позитронна емісійна томографія) з введенням різних радіофармацевтичних препаратів дозволяють оцінити функціональний стан закінчених нігостріарних нейронів за ступенем поглинання радіоактивних аналогів препаратів дофаміну. Ці методи застосовуються головним чином у наукових дослідженнях і можуть використовуватися в діагностично складних випадках [6, 13].

На початку захворювання гіпокінезія, м'язова ригідність і/або тремор з'являються в одній руці або нозі, а через кілька місяців виникають в іншій кінцівці. Одними з перших проявів паркінсонізму є обмеження виконання дрібних рухів пальцями рук, вкорочення і зниження висоти кроку з ураженої сторони, труднощі при поворотах в ліжку й вставанні з низького сидіння. За результатами одnofотонної позитронно-емісійної томографії доведено, що клінічна симптоматика моторних проявів ХП проявляється при зниженні рівня дофаміну в стріатумі на 60–80 % [6, 8, 13].

Поряд з руховими порушеннями можуть відмічатися гіпосмія, депресія, тривога, підвищена стомлюваність, порушення сну, когнітивні розлади, запори, болі або неприємні відчуття в руці (плечовому суглобі) або спині. У низці випадків ці прояви ХП передують появі рухових симптомів на декілька місяців або років [2]. Порушення сну спостерігається у 37–98 % хворих на ХП, призводячи до зниження якості їх життя. За результатами європейського клініко-епідеміологічного дослідження, початок ХП з немоторних порушень відзначається у 21 % пацієнтів [10].

У даний час наукові дослідження проводяться у двох напрямках: пошук і розробка методів ранньої діагностики ХП і оптимізація лікування шляхом застосування лікарських засобів, які не тільки мають симптоматичний ефект щодо синдрому паркінсоні-

му, а й зменшують швидкість прогресування нейродегенеративного процесу [2, 4, 6, 8].

Завданням терапії пацієнтів із ХП є оптимальне відновлення й підтримка повсякденної активності при використанні індивідуальних доз протипаркінсонічних або інших препаратів і немедикаментозних методів лікування. Зазвичай завдання вирішується шляхом досягнення компромісу між покращанням якості життя до звичайного для пацієнта рівня й призначенням при цьому мінімально можливих доз лікарської терапії.

Тривалість життя таких пацієнтів не відрізняється значно від тривалості життя людей того ж віку без ХП. Дотримання певних принципів ведення пацієнта з ХП, таких як безперервність лікування, превентивна спрямованість, раціональний вибір і оптимальне поєднання протипаркінсонічних препаратів, принцип розумної достатності при виборі доз препаратів дають можливість уникнути небажаних побічних явищ лікарської терапії, запобігти подальшому прогресуванню захворювання і тим самим підвищити якість життя пацієнта. У даний час вважається, що раннє призначення симптоматичної терапії сприятливо впливає на рухові симптоми захворювання (моторні флуктуації й лікарські дискінезії) в найближчий і довгостроковий перспективі й покращує якість життя хворих [3, 8].

На сьогодні клінічна практика вимагає впровадження терапевтичних стратегій, які впливають на патогенетичні основи хвороби, оскільки основна проблема в лікуванні ХП полягає в тому, що, незважаючи на досягнуте значне покращання якості життя хворих і виражений симптоматичний ефект, у цілому сучасні терапевтичні можливості поки не дозволяють запобігати подальшій дегенерації дофамінергічних нейронів і прогресуванню хвороби. Це особливо актуально, коли пацієнти на ранніх стадіях ХП мають найбільш високий нейропластичний резерв, а стратегія їх безперервного лікування повинна бути орієнтована на десятиріччя вперед [4].

Розробка нових терапевтичних засобів, включно із селективними інгібіторами моноаміноксидази (МАО), змінила обличчя лікування ХП [17, 35]. Моноаміноксидаза, інтегральний фермент зовнішньої мітохондріальної мембрани, присутня в периферичних органах і нейрональних клітинах. Із двох ізоформ МАО-А виявляється переважно в ненейронних тканинах, тоді як МАО-В є основною ізоформою в мозку [22]. МАО-В — один з ключових ферментів, що забезпечують метаболізування дофаміну в мозку до його кінцевого продукту — гомованілінової кислоти, і має переваги:

1) у базальних гангліях співвідношення ізоформ МАО-В і МАО-А становить 80/20 на користь МАО-В;

2) у силу своєї субстратної специфічності МАО-В практично не впливає на метаболізм харчового тираміну, що міститься в сири, деяких морепродуктах, пиві тощо, тоді як інгібування МАО-А (особливо необоротне) при одночасному вживанні зазначе-

них продуктів супроводжується «ефектом сиру», що включає гіпертонічний криз та інші небезпечні периферичні адренергічні симптоми [3].

Інгібування МАО-В дозволяє пролонгувати ефекти синаптичного дофаміну, оскільки в літніх осіб і пацієнтів із ХП відзначено підвищення активності МАО-В в мозку і тромбоцитах, що й обґрунтовує використання даного класу препаратів при ХП [20]. Важливо додати, що інгібітори МАО-В є антиоксидантами й потенційними нейропротекторами, захищаючи їх *in vitro* обумовлена різними молекулярними механізмами й неодноразово відтворена на різних експериментальних моделях паркінсонізму [24].

Важливим етапом ведення пацієнтів, що впливає на психоемоційний стан хворих і особливо на подальший перебіг захворювання, є терапія початкових стадій ХП. При виборі початкової терапії слід враховувати вік, стадію ХП, вираженість рухових і нерухових симптомів хвороби, ступінь функціональної дезадаптації пацієнта [4, 6, 8].

Питання уповільнення прогресування захворювання (нейропротекції, модифікації перебігу) поки повністю не вирішені. Можливий модифікуючий ефект на перебіг захворювання з позиції доказової медицини має інгібітор МАО-В разагілін [18]. Аміноіндан, основний метаболіт разагіліну, не тільки не протидіє нейропротективній дії препарату, але й сам може її чинити [11, 20].

Разагілін (N-пропаргіл-1-(R)-аміноіндан) є новим потужним, необоротним і високоселективним інгібітором МАО-В другого покоління, що розроблений для подовження дії дофаміну в мозку й забезпечення лікування ранніх і розгорнутої стадій ХП. Крім того, інгібітор МАО-В разагілін порушує комплекс α -Syn/TrkB і відновлює нейротрофічну передачу сигналів TrkB, запобігаючи індукованій α -Syn дофамінергічній загибелі нейронів, відновлюючи рухові функції [21].

Препарат забезпечує в 5–10 разів сильніше пригнічення активності МАО-В порівняно із селегіліном [27] і характеризується вираженою нейропротективною активністю *in vitro* [24, 27]. Метаболічний профіль разагіліну також більш сприятливий порівняно із селегіліном. Так, основний метаболіт разагіліну — 1-(R)-аміноіндан — не впливає на антиапоптотичні властивості препарату й не має симптоматичного ефекту, на той час як метаболіти селегіліну (L-амфетамін і L-метамфетамін) є нейротоксичними, можуть викликати тахікардію й артеріальну гіпертензію, інгібують нейропротективну активність основного препарату. Максимальна концентрація разагіліну в плазмі крові досягається менше ніж через годину після прийому; препарат добре проникає через гематоенцефалічний бар'єр. З огляду на необоротний характер інгібування МАО-В тривалість ефекту разагіліну не лімітована періодом напіврозпаду, і його частий повторний прийом не потрібний. Тому разагілін застосовується одноразово (рекомендована середня доза 1 мг/добу). Для разагіліну не потрібен період титрації, однаково можливий прийом з їжею і натще,

а також зазвичай не потрібна зміна дозування в літніх осіб [29], що значно спрощує відповідні схеми лікування й підвищує комплаєнтність хворих.

У дослідженні F. Stocchi і співавт. (2015) було продемонстровано, що разагілін може покращити моторні й деякі немоторні симптоми (втома, когнітивне зниження) у пацієнтів на ранніх і розгорнутій стадії ХП, а також проявляє нейропротекторні й антиапоптотичні властивості [32].

Інгібітори MAO-B можуть використовуватися як монотерапія або як ад'ювантна терапія при прийомі леводопи при ХП. Дані про довгострокову ефективність інгібіторів MAO-B обмежені, і на сьогодні немає прямого порівняння. У роботі E. Cereda і співавт. (2017) показано, що тривале (протягом 3 років) застосування інгібіторів MAO-B привело до значного зниження потреби в леводопі й частоти дискінезій у пацієнтів із ХП [15].

L.L. Frakey і співавт. (2017) вивчали вплив разагіліну на когнітивні функції у вибірці з 50 пацієнтів із ХП, використовуючи подвійну сліпу плацебо-контрольовану схему. Когнітивні й моторні симптоми оцінювалися на початку дослідження й через 6 місяців після прийому разагіліну або плацебо. Учасники, які одержували разагілін, показали покращання моторних симптомів ХП порівняно з учасниками, які отримували плацебо. Ніяких істотних змін у продуктивності пізнання за нейропсихологічними показниками між групами не спостерігалось. Авторами показано, що разагілін є ефективним засобом лікування моторних симптомів ХП протягом 6-місячного дослідження [19].

W. Schrempf і співавт. (2018) довели позитивний вплив разагіліну на якість сну, що був оцінений за результатами полісомнографії, у пацієнтів із ХП з порушеннями сну [31].

У відкритому багатоцентровому дослідженні 110 дорослих пацієнтів з ідіопатичною ХП отримували лікування разагіліном як монотерапію, а також у поєднанні з іншими протипаркінсонічними засобами. Первинною кінцевою точкою була зміна ступеня тяжкості порушень сну, оцінена за шкалою сну ХП від вихідного рівня до 2-го місяця. Разагілін був безпечним і добре переносився. Пацієнти, які отримували разагілін як моно- або допоміжну терапію, показали статистично значиме покращання сну через 2 місяці [28].

За результатами дослідження TEMPO, у якому взяли участь 404 пацієнти, показано ефективність разагіліну в дозі 1 і 2 мг щодо зменшення вираженості симптомів ХП у хворих із ранніми стадіями захворювання, що були оцінені за шкалою UPDRS [9].

За результатами дослідження ADAGIO показано, що пацієнти, які почали застосовувати разагілін пізніше, не досягли тієї ж клінічної ефективності терапії, що спостерігалась у групі пацієнтів, які застосовували препарат із самого початку дослідження, що передбачає, поряд із симптоматичним ефектом, модулюючий вплив разагіліну на темп прогресування

ХП і дозволяє відсунути момент призначення додаткової симптоматичної протипаркінсонічної терапії [26].

Y. Chang і співавт. (2017) показали, що як монотерапія разагіліном, так і комбінована терапія значно покращили загальні показники за шкалою UPDRS, і довели, що вплив разагіліну на загальну кількість балів UPDRS не залежав від дози препарату [16].

За результатами наукових досліджень доведено, що разагілін є ефективним, легким у використанні лікарським засобом і добре переноситься. Препарат широко вивчався й довів свою ефективність як у монотерапії, так і в поєднанні з будь-якою іншою антипаркінсонічною терапією. Він виявився ефективним у зменшенні off time (часу вимкнення) і покращанні раннього ранкового off, але також і деяких немоторних симптомів, таким чином удосконалив терапевтичний підхід до ХП. Також показано добру переносимість разагіліну в усіх вікових групах, у тому числі в осіб похилого віку [32]. Вважається доцільним не призначати разагілін разом з іншими інгібіторами MAO, симпатоміметиками (ефедрин тощо), флуоксетином і флувоксаміном, з обережністю слід комбінувати препарат з антидепресантами різних груп та інгібіторами цитохромоксидази CYP1A2 (ципрофлосацином). Прийом разагіліну в дозі 1 мг на добу не супроводжується тираміновими реакціями («ефект сиру») при застосуванні тираміновмісних продуктів або при спеціальному тираміновому навантаженні [34].

Згідно з «Рекомендаціями щодо діагностики й лікування хвороби Паркінсона» (за ред. професора І.М. Карабань, 2017), пацієнтам віком 50–70 років із малою й помірною вираженістю рухового дефіциту й за відсутності виражених когнітивних розладів призначають лікування інгібітором MAO-B або агоністами дофамінових рецепторів (АДР); при тяжких рухових порушеннях — препаратами леводопи, а тоді, коли невеликі її дози (300–400 мг/добу) не забезпечують достатнього клінічного ефекту, додатково призначають інгібітор MAO-B (разагілін), АДР або амантадин з метою уникнення подальшого підвищення дозування леводопи. Так, додавання інгібітору MAO-B і/або АДР до леводопи дає змогу знизити її дозу на 15–30 % без втрати ефективності й сприяє відстроченню розвитку моторних флуктуацій [8].

Отже, разагілін може бути рекомендований на початкових стадіях хвороби як ізольовано, так і додатково до інших дофамінергічних препаратів як засіб, який, можливо, уповільнює прогресування ХП.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Амосова Н.А., Смоленцева И.Г., Маслюк О.А. Анализ причин смерти у больных болезнью Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии. 2017. № 6. Вып. 2. С. 70-72.
3. Богданов Р.Р., Турбина Л.Г., Котов С.В. Опыт применения препарата Азилект (разагилин) в лечение больных с начальными

- проявленнями болезни Паркинсона. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия*. 2012. № 1. С. 2-6.
3. Втушенко С.К. *Современные вопросы диагностики и фармакотерапии болезни Паркинсона и ее фенкопий. Міжнародний неврологічний журнал*. 2015. № 8(78). С. 60-72.
4. Карабанов А.В., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. *Разагилин в начальной стадии болезни Паркинсона: результаты сравнительного контролируемого исследования эффективности препарата в параллельных группах больных. Нервные болезни*. 2012. № 3. С. 38-44.
5. Котвицька А.А., Прокопенко О.С. *Вивчення показників поширеності та захворюваності на хворобу Паркінсона у різних регіонах світу. Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2017. Т. 3. № 4. С. 76-82. doi: org/10.24959/sphhcj.17.93
6. Нодель М.Р. *Стратегия и тактика терапии ранних стадий болезни Паркинсона. Неврологический журнал*. 2016. № 3. С. 173-181.
7. Пономарев В.В., Бойко А.В., Ионова О.А. *Лабораторные биомаркеры ранней диагностики болезни Паркинсона. Міжнародний неврологічний журнал*. 2016. № 3(81). С. 17-22.
8. Рекомендації щодо діагностики та лікування хвороби Паркінсона; за редакцією д-ра мед. наук, професора І.М. Карабань. Київ: ТОВ «Медичний журнал «Нейроньюс», 2017. 84 с.
9. *A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study / Parkinson Study Group. Arch. Neurol.* 2002. Vol. 59. № 12. P. 1937-1943.
10. Alves G., Forsaa E.B., Pedersen K.F. et al. *Epidemiology of Parkinsons disease*. 2008. Vol. 255 (Suppl. 5). P. 18-32.
11. Bar-Am O., Amit T., Youdim M.B. *Aminoindan and hydroxyaminoindan, metabolites of rasagiline and ladostigil, respectively, exert neuroprotective properties in vitro. J. Neurochem.* 2007. Vol. 103. P. 500-508.
12. Braak H., Tredici K.D., Rub U. et al. *Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiology of Aging*. 2003. Vol. 24. № 2. P. 197-211.
13. Brooks D.J. *Morphological and functional imaging studies on the diagnosis and progression of Parkinson's disease. J. Neurol.* 2000. Vol. 247. Suppl. 2. P. II/11-II/18.
14. Cacabelos R., Angelini S. *Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics. International Journal of Molecular Sciences*. 2017. Vol. 18(3). P. 551. doi:10.3390/ijms18030551.
15. Cereda E., Cilia R., Canesi M. et al. *Efficacy of rasagiline and selegiline in Parkinson's disease: a head-to-head 3-year retrospective case-control study. J. Neurol.* 2017. Jun. 264(6). P. 1254-1263. doi: 10.1007/s00415-017-8523-y.
16. Chang Y., Wang L.B., Li D. et al. *Efficacy of rasagiline for the treatment of Parkinson's disease: an updated meta-analysis. Ann. Med.* 2017. Aug. 49(5). P. 421-434. doi: 10.1080/07853890.2017.1293285.
17. Edmondson D.E., Binda C. *Monoamine Oxidases. Subcell. Biochem.* 2018. Vol. 87. P. 117-139. doi: 10.1007/978-981-10-7757-9_5.
18. Ferreira J.J., Katzenschlager R., Bloem B.R. et al. *Summary of the recommendations of the efnS/MDS-eS review on therapeutic management of Parkinson's disease. Eur. J. Neurol.* 2013. Vol. 20(1). P. 5-15.
19. Frakey L.L., Friedman J.H. *Cognitive Effects of Rasagiline in Mild-to-Moderate Stage Parkinson's Disease Without Dementia. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2017. Winter, 29(1). P. 22-25. doi: 10.1176/appi.neuropsych.15050118. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27829318>.
20. Hattori N., Takeda A., Takeda S. et al. *Rasagiline monotherapy in early Parkinson's disease: A phase 3, randomized study in Japan. Parkinsonism and Related Disorders*. URL: <https://doi.org/10.16/j.parkel-dis.2018.08.024>.
21. Kang S.S., Zhang Z., Liu X. et al. *TrkB neurotrophic activities are blocked by α -synuclein, triggering dopaminergic cell death in Parkinson's disease. Proc. Natl Acad. Sci USA*. 2017. Vol. 114(40). P. 10773-10778. doi: 10.1073/pnas.1713969114.
22. Nayak L., Henschcliffe C. *Rasagiline in treatment of Parkinson's disease. Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2008. Feb. 4(1). P. 23-32.
23. Lin X., Cook T.J., Zabetian C.P. et al. *DJ-1 isoforms in whole blood as potential biomarkers of Parkinson disease. Sci. Rep.* 2012. № 2(7). P. 954-967.
24. Mandel S., Weinreb O., Amit T. et al. *Mechanism of neuroprotective action of the anti-Parkinson drug rasagiline and its derivatives. Brain Res Rev.* 2005. Vol. 48. P. 379-387.
25. Morgan J., Currie L., Harrison M. et al. *Mortality in Levodopa-Treated Parkinson's Disease. Parkinson's Disease*. 2014. P. 1-8. URL: <https://doi.org/http://dx.doi.org/2014/426976>.
26. Olanow C.W., Hauser R.A., Jankovic J. et al. *A randomized, double-blind, placebocontrolled, delayed start study to assess rasagiline as a disease modifying therapy in Parkinson's disease (The ADAGIO Study): rationale, design, and baseline characteristics. Mov. Disord.* 2008. Vol. 23. № 15. P. 2194-2201.
27. Oldfield V., Keating G.M., Perry C.M. *Rasagiline: a review of its use in the management of Parkinson's disease. Drugs*. 2007. Vol. 67(12). P. 1725-1747.
28. Panisset M., Stril L., Bélanger M. et al. *Open-Label Study of Sleep Disturbances in Patients with Parkinson's Disease Treated with Rasagiline. Can. J. Neurol. Sci.* 2016. Nov. 43(6). P. 809-814.
29. 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, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. Lancet.* 2005. Vol. 365. P. 947-954.
30. Schapira A.H., Jenner P. *Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. Movement Disorders Journal*. 2011. Vol. 26(6). P. 1049-1055. doi: 10.1002/mds.23732
31. Schrempf W., Fauser M., Wienecke M. et al. *Rasagiline improves polysomnographic sleep parameters in patients with Parkinson's disease: a double-blind, baseline-controlled trial. Eur. J. Neurol.* 2018. Apr. 25(4). P. 672-679. doi: 10.1111/ene.13567.
32. Stocchi F., Fossati C., Torti M. *Rasagiline for the treatment of Parkinson's disease: an update. Expert Opin. Pharmacother.* 2015. Vol. 16(14). P. 2231-2241. doi: 10.1517/14656566.2015.1086748.
33. World Health Organization. *Neurological disorders: public health challenges [Electronic resource]. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2006. URL: http://www.who.int/mental_health/neurology/neurological_disorders_report_web.pdf.*
34. Wilkinson J.R. et al. *Neurology*. 2008. Vol. 70. Suppl. 1. P. 58.
35. Youdim M.B.H. *Monoamine oxidase inhibitors, and iron chelators in depressive illness and neurodegenerative diseases. J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2018. Nov. 125(11). P. 1719-1733. doi: 10.1007/s00702-018-1942-9.

Отримано/Received 12.06.2019

Рецензовано/Revised 29.06.2019

Прийнято до друку/Accepted 02.07.2019

UA-AZAH-PIM-082019-005 ■

Демченко А.В.

Запорожский государственный медицинский университет, Учебно-научный медицинский центр «Университетская клиника», г. Киев, Украина

Роль ингибитора MAO-B разагилина в лечении болезни Паркинсона

Резюме. В статье обсуждается проблема болезни Паркинсона (БП), которая является вторым по важности нейродегенеративным заболеванием в развитом обществе после болезни Альцгеймера. В Украине распространенность БП составляет 140 случаев на 100 000 населения. Основными факторами, повышающими уровень смертности при БП, является деменция, наличие галлюцинаций, дисфагии, преобладание акинетико-ригидной формы с ранним нарушением равновесия и походки. Отсутствие классического тремора покоя, симметричность симптоматики ассоциированы со снижением выживаемости, в то время как наличие тремора покоя — с увеличением. Основная проблема в лечении БП заключается в том, что, несмотря на достигнутое значительное улучшение качества жизни больных и выраженный симптоматический эффект, в общей сложности современные терапевтические возможности пока не позволяют предотвращать дальнейшую дегенерацию дофаминергических нейронов и прогрессирование болезни, поэтому клиническая практика требует внедрения терапевтических стратегий, влияющих на патогенетические основы болезни. Это особенно актуально, когда пациенты на

ранних стадиях БП имеют наиболее высокий нейропластический резерв, а стратегия их непрерывного лечения должна быть ориентирована на десятилетия вперед. Разработка новых терапевтических средств, включая селективные ингибиторы моноаминоксидазы (MAO), изменила облик лечения БП. Пациентам в возрасте 50–70 лет с малой и умеренной выраженностью двигательного дефицита и при отсутствии выраженных когнитивных расстройств назначают лечение ингибитором MAO-B или агонистами дофаминовых рецепторов; при тяжелых двигательных нарушениях — препаратами леводопы, а тогда, когда небольшие ее дозы (300–400 мг/сут) не обеспечивают достаточного клинического эффекта, дополнительно назначают ингибитор MAO-B, агонисты дофаминовых рецепторов или амантадин во избежание дальнейшего повышения дозы леводопы. Добавление ингибитора MAO-B и/или агонистов дофаминовых рецепторов к леводопе позволяет снизить ее дозу на 15–30 % без потери эффективности и способствует отсрочке развития моторных флуктуаций.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; лечение; селективные ингибиторы моноаминоксидазы

A. V. Demchenko

Zaporizhzhia State Medical University, Educational and Scientific Medical Center "University Clinic", Zaporizhzhia, Ukraine

The role of monoamine oxidase B inhibitor rasagiline in the treatment of Parkinson's disease

Abstract. The article discusses the problem of Parkinson's disease (PD), which is the second most important neurodegenerative disease in developed society after Alzheimer's disease. In Ukraine, the prevalence of PD is 140 cases per 100,000 population. The main factors that increase the mortality rate in PD are dementia, the presence of hallucinations, dysphagia, the predominance of akinetic and rigid form with early impaired balance and gait. Absence of classical resting tremor, symmetry of symptoms are associated with decreased survival, while the presence of resting tremor — with its increase. The main problem in the treatment of PD is that, despite significant improvement in the quality of life of patients and pronounced symptomatic effect, in general, modern therapeutic options do not yet allow preventing further degeneration of dopaminergic neurons and disease progression. Therefore, clinical practice requires therapy influencing the pathogenetic basis of the disease. This is especially important when patients in the early stages of

PD have the highest neuroplastic reserve, and the strategy for their continuous treatment should be oriented for decades to come. The development of new therapeutics, including selective monoamine oxidase (MAO) inhibitors, has changed the "face" of PD treatment. Patients aged 50–70 years with low and moderate motor deficits and without significant cognitive impairment receive treatment with MAO-B inhibitor or dopamine receptor agonists, in severe motor disorders — with levodopa preparations, and when its small doses (300–400 mg/day) do not provide sufficient clinical effect, MAO-B inhibitor, dopamine receptor agonists or amantadine are prescribed additionally to avoid further increase in levodopa dose. Adding MAO-B inhibitor and/or dopamine receptor agonists to levodopa makes it possible to reduce its dose by 15–30 % without loss of effectiveness and helps delay the development of motor fluctuations.

Keywords: Parkinson's disease; treatment; selective monoamine oxidase inhibitors