

# Разагилин в начальной стадии болезни Паркинсона: результаты сравнительного контролируемого исследования эффективности препарата в параллельных группах больных

*А.В. Карбанов, Е.Ю. Федотова, С.Н. Иллариошкин*

Представлены результаты исследования эффективности разагилина (1 мг/сут) в сопоставлении с токоферола ацетатом (100 мг/сут) у пациентов с начальной стадией болезни Паркинсона, не получавших ранее противопаркинсонической терапии. В каждую группу вошло по 20 больных, сопоставимых по полу, возрасту, продолжительности болезни и основным клиническим показателям. Длительность курса составила 24 нед, пациентов обследовали перед приемом препарата и спустя 6, 18 и 24 нед от начала лечения, а также через 4 нед после полной отмены разагилина/токоферола. С 24-й недели лечения между группами отмечались статистически значимые различия по показателям физической и социальной активности: в группе разагилина были более низкие суммы баллов по шкалам утомляемости и качества жизни, причем эти различия в пользу разагилина сохранялись и спустя 4 нед после окончания лечения. При анализе динамики симптомов оказалось, что разагилин способствовал статистически значимому регрессу тяжести двигательных проявлений болезни Паркинсона (по всей шкале UPDRS и ее 2-й и 3-й частям), тогда как для токоферола наблюдалась обратная закономерность. После отмены препарата указанные тенденции нивелировались, но при этом абсолютные значения показателей тяжести болезни оставались более низкими в группе разагилина. Таким образом, полученные результаты могут служить косвенным подтверждением того, что при ранней стадии болезни Паркинсона разагилин не только оказывает симптоматическое противопаркинсоническое действие, но и может положительно влиять на течение нейродегенеративного процесса.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, начальная стадия, разагилин, токоферола ацетат, нейропротекция.

Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой распространенное нейродегенеративное заболевание человека, встречающееся преимущественно у пациентов старшего возраста [18]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в 2007 г. в мире насчитывалось свыше 6 млн. человек с БП, причем в последние годы отмечена тенденция к «омоложению» болезни: каждый 10-й пациент заболевает в возрасте до 50 лет, а каждый 20-й – до 40 лет [19]. Основные клинические проявления БП обусловлены гибелью пигментированных дофаминпродуцирующих нейронов компактной части черной субстанции среднего мозга, развивающейся дегенерацией нигростриатного, мезолимбического и мезокортикального путей, общим сниже-

нием концентрации дофамина и дисбалансом разнообразных нейротрансмиттерных систем мозга [9, 33].

Применение препаратов леводопы – биологического предшественника дофамина – остается «золотым стандартом» лечения БП, позволяя с высокой эффективностью и наглядностью уменьшать выраженность симптомов паркинсонизма, улучшать качество жизни и общий прогноз болезни [2, 9, 21]. Однако, несмотря на высокий первоначальный эффект, через 2–5 лет от начала леводопотерапии в силу нарастающей гибели нигральных нейронов и снижения «буферных» свойств черной субстанции у большинства больных БП закономерно развиваются центральные побочные эффекты в виде двигательных и недвигательных флуктуаций и разнообразных лекарственных дискинезий [9, 10]. Другие противопаркинсонические препараты, применяемые в настоящее время (агонисты дофаминовых рецепторов, амантадины, ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы, центральные холинолитики), также обладают преимущественно лишь симптоматическим эффектом, не предотвращая дальнейшего прогрессирования нейродегенеративного процесса [3, 29].

Научный центр неврологии РАМН, Москва.

**Алексей Вячеславович Карбанов** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-консультативного отделения.

**Екатерина Юрьевна Федотова** – канд. мед. наук, науч. сотр. V неврологического отделения.

**Сергей Николаевич Иллариошкин** – профессор, зам. директора по научной работе, рук. отдела исследований мозга.

Таким образом, современная клиническая практика требует разработки и внедрения новых терапевтических подходов, влияющих на патогенетические основы болезни и замедляющих гибель дофаминергических нейронов черной субстанции. Это особенно актуально на начальной стадии болезни: именно пациенты данной группы имеют наиболее высокий нейропластический резерв, и стратегия их непрерывного лечения должна быть ориентирована на десятилетия вперед.

В связи с вышеуказанным в последние годы большое внимание исследователей привлекает группа ингибиторов моноаминоксидазы типа В (МАО-В) [23]. МАО-В представляет собой один из ключевых ферментов, обеспечивающих метаболизирование дофамина в мозге до его конечного продукта – гомованилиновой кислоты. Другая известная изоформа этого фермента – МАО-А – столь же активна в отношении дофамина, но у МАО-В есть два основных преимущества при лечении БП:

1) в базальных ганглиях отношение изоформ МАО-В и МАО-А составляет 80/20 в пользу МАО-В;

2) МАО-В практически не влияет на метаболизм пищевого тирамина, тогда как ингибирование МАО-А при одновременном употреблении сыра и некоторых других тираминсодержащих продуктов сопровождается побочными эффектами в виде гипертонических кризов и других периферических адренергических симптомов.

Ингибирование МАО-В позволяет пролонгировать эффекты синаптического дофамина, тем более что у пожилых лиц и у больных БП отмечено повышение активности МАО-В в мозге и тромбоцитах; в этом и состоит теоретическое обоснование использования данного класса препаратов при БП [2, 39]. Важно добавить, что ингибиторы МАО-В являются антиоксидантами и потенциальными нейропротекторами, защитное действие которых *in vitro*, обусловленное различными молекулярными механизмами, было неоднократно воспроизведено на различных экспериментальных моделях паркинсонизма [11, 25, 26].

Значительным событием последних лет в области лечения БП стало внедрение в практику нового представителя указанной группы препаратов – разагилина (Азилект). Разагилин представляет собой селективный необратимый ингибитор МАО-В второго поколения. Он обеспечивает в 5–10 раз более сильное ингибирование активности МАО-В по сравнению с препаратом первого поколения селегилином и характеризуется выраженной нейропротективной активностью *in vitro* [26]. Метаболический профиль разагилина более благоприятен по сравнению с профилем селегилина: основной метаболит разагилина (1(R)-аминоиндан) не влияет на антиапоптотические свойства препарата и не имеет симпатомиметического эффекта, в то время как метаболиты селегилина (L-амфетамин и L-метамфетамин) могут вызывать тахикардию, артериальную гипертензию и ингибировать нейропротективную активность основного препарата. Максимальная концентрация разагилина в крови достигается менее чем через 1 ч после приема. Разаги-

лин легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Ввиду необратимого характера ингибирования МАО-В длительность эффекта разагилина не лимитирована периодом полужизни, и его частый повторный прием не требуется. Поэтому разагилин принимают однократно в день в дозе 1 мг. Этот факт в сочетании с тем, что для разагилина не нужен период титрования, одинаково возможен прием с едой и натощак, а также обычно не требуется изменения дозировки у пожилых лиц, значительно упрощает соответствующие схемы лечения и повышает комплаентность больных [34].

Эффективность разагилина у больных БП была подтверждена в большом количестве крупных международных многоцентровых рандомизированных исследований.

Так, в исследованиях PRESTO (Parkinson's Rasagiline: Efficacy and Safety in the Treatment of "Off") и LARGO (Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once-daily) оценивались результаты назначения разагилина в качестве дополнительной терапии у пациентов, принимающих леводопу [32, 35]. Пациенты с умеренной или тяжелой БП и имеющие двигательные флуктуации были рандомизированы в группы разагилина 0,5; 1 мг и плацебо (PRESTO, 472 больных, 26 нед) или разагилина 1 мг, энтакапона 200 мг (с каждой дозой леводопы) и плацебо (LARGO, 687 больных, 18 нед). Результаты исследований продемонстрировали значительное уменьшение выраженности двигательных флуктуаций при лечении разагилином, и в частности снижение длительности периода "выключения" на 1,18–1,85 ч в день (что было сопоставимо с действием энтакапона и достоверно превышало подобный эффект в группе плацебо). Разагилин способствовал достоверному увеличению длительности дневного периода "включения" без выраженных дискинезий, а также улучшению других исследуемых комплексных показателей моторики, включая поструральные нарушения. В исследовании LARGO у пациентов на фоне приема разагилина или энтакапона удалось снизить дозу леводопы (на 24 и 19 мг/сут соответственно по сравнению с 5 мг/сут на фоне приема плацебо).

Еще более впечатляющим подтверждением потенциала разагилина стали результаты двух крупных исследований этого препарата у пациентов с начальной стадией БП, проведенных по протоколам "отсроченного старта", – TEMPO (TVP-1012 in Early Monotherapy for Parkinson's disease Outpatients, 404 пациента, 52 нед) и ADAGiO (Attenuation of Disease progression with Azilect Given Once-daily, 1176 пациентов, 72 нед). Следует отметить, что дизайн "отсроченного старта" разработан специально для разделения симптоматического и нейропротективного эффектов изучаемого препарата [22]. В обоих исследованиях наблюдалось значительно лучшее состояние двигательных функций у больных, которые с самого начала получали разагилин (в дозе 1 мг/сут), чем у пациентов, получавших разагилин с 6-месячной задержкой [28, 30, 31]. Интересно, что выявленные различия между группами сохранялись на

протяжении 6 лет и более, что свидетельствует о несомненном влиянии разагилина на тонкие, глубинные механизмы патогенеза БП. Таким образом, данные, полученные в исследованиях TEMPO и ADAGIO, могут служить подтверждением способности разагилина благоприятно модифицировать естественное течение БП, во всяком случае на начальной ее стадии.

В пользу раннего назначения разагилина свидетельствуют и данные фармакоэкономики. В недавнем исследовании A. Наусох et al. продемонстрирована экономическая эффективность применения разагилина на ранних стадиях БП в качестве препарата первого выбора в сравнении с прамипексолом [14].

Положительный опыт применения разагилина есть и у российских исследователей. По мнению ведущих отечественных неврологов, разагилин с успехом может применяться как при ранней стадии БП в качестве монотерапии, так и при развернутых стадиях заболевания с целью купирования моторных флуктуаций, разнообразных дискинезий и ряда немоторных, в первую очередь нервно-психических, проявлений [1–7]. Выявлено благоприятное действие разагилина на аксиальные симптомы БП – уменьшение речевых нарушений, постуральной нестабильности, частоты эпизодов застываний [7].

Немаловажно отметить, что в многочисленных исследованиях показана хорошая переносимость разагилина во всех возрастных группах, в том числе у пожилых лиц. Так, в исследовании TEMPO на протяжении 6,5 лет наблюдения из 398 больных только 45 (11,3%) прекратили прием препарата из-за побочных эффектов [31]. Во избежание возможных проблем считается целесообразным не назначать разагилин вместе с другими ингибиторами MAO, симпатомиметиками (эфедрин и т.п.), флуоксетином и флувоксаминном, с осторожностью комбинировать препарат с антидепрессантами различных групп и ингибиторами цитохромоксидазы CYP1A2 (ципрофлоксацин). Стандартный однократный прием разагилина в дозе 1 мг/сут не сопровождается тираминовыми реакциями (“эффектом сыра”) при приеме тираминсодержащих продуктов либо при специальной тираминовой нагрузке [12, 41]. Характерно, что ни в одной из опубликованных больших серий наблюдений эффектов разагилина у больных БП не было каких-либо диетических ограничений, и исходя из имеющегося опыта при использовании препарата в стандартной дозировке не требуется специального внимания к особенностям принимаемых пищевых продуктов.

Таким образом, с учетом результатов всех проведенных к настоящему времени исследований и в соответствии с наиболее строгими критериями разагилин может стать первым противопаркинсоническим препаратом с клинически доказанным нейропротективным действием и способностью благоприятно модифицировать естественное течение БП. Этот эффект наиболее убедителен применительно к максимально ранней стадии БП, т.е. при назначении препарата у нелеченых больных.

В настоящей работе мы приводим собственные данные, демонстрирующие симптоматическое и вероятное нейропротективное действие разагилина по результатам сравнительного контролируемого исследования эффективности препарата, проведенного нами в параллельных группах больных с начальной стадией БП.

### Материал и методы

Обследовано 40 пациентов (20 мужчин и 20 женщин, средний возраст  $62,9 \pm 7,3$  года) с впервые диагностированной БП, имеющих стадию 1–2 по функциональной шкале Хен–Яра ( $1,2 \pm 0,4$ ) и не принимавших ранее каких-либо противопаркинсонических препаратов. Интервал от начала болезни до подписания информированного согласия на участие в исследовании составил  $10,9 \pm 5,6$  мес и от установления диагноза БП до начала исследования –  $2,9 \pm 2,9$  мес.

Диагноз БП устанавливался в соответствии с общепринятыми критериями Британского банка мозга [16]. В 34 случаях проведена транскраниальная эхография, по результатам которой у 27 пациентов обнаружена гиперэхогенность черной субстанции – признак, с высокой специфичностью и чувствительностью подтверждающий диагноз БП [8]; у 4 пациентов не было достаточных ультразвуковых окон для проведения исследования, и лишь в 3 случаях эхогенность черной субстанции оказалась нормальной.

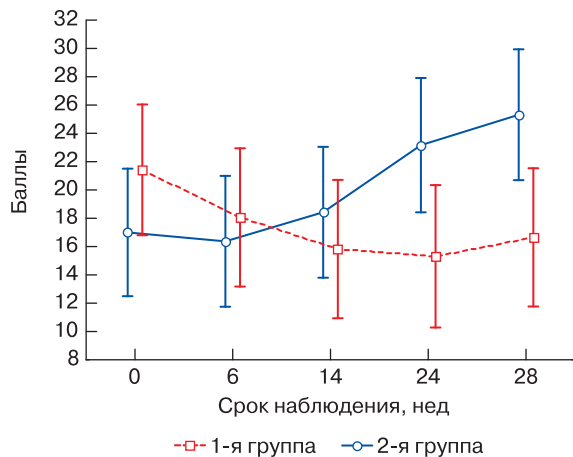
Все обследованные пациенты были случайным образом распределены в две группы по 20 человек:

- в 1-ю группу (основную) вошли больные БП, принимавшие разагилин 1 мг однократно утром;
- 2-ю группу (сравнения) составили больные, принимавшие витамин Е (токоферола ацетат) в дозе 100 мг однократно утром.

Группы не различались между собой по полу, возрасту, длительности болезни, длительности периода от появления первых симптомов до постановки диагноза, частоте встречаемости феномена гиперэхогенности черной субстанции (критерий Манна–Уитни,  $p > 0,05$ ).

Согласно дизайну исследования общая продолжительность проводимого курса лечения в параллельных группах составила 24 нед, пациентов обследовали перед приемом препарата и спустя 6, 18 и 24 нед от начала лечения. По окончании приема разагилина или витамина Е пациенты на протяжении 4 нед оставались без лечения (период “вымывания”, или “wash-out”), после чего вновь проводилось обследование и назначалась стандартная противопаркинсоническая терапия в соответствии с выявляемой клинической симптоматикой. Оценка состояния пациентов исходно (до начала лечения), а также после 6-й (визит 1), 18-й (визит 2), 24-й недели терапии (визит 3) и через 4 нед после окончания курса включала тестирование по унифицированной шкале оценки БП (UPDRS), шкале утомляемости при БП – PFS-16 (The Parkinson Fatigue Scale) и шкале оценки качества жизни при БП – PDQ-39.

В общей выборке пациентов до назначения лечения (исходный визит) сумма баллов по UPDRS составила  $19,2 \pm$



**Рис. 1.** Сопоставление динамики клинической симптоматики в группах по общей шкале UPDRS (ANOVA-тест,  $p = 0,011$ ).

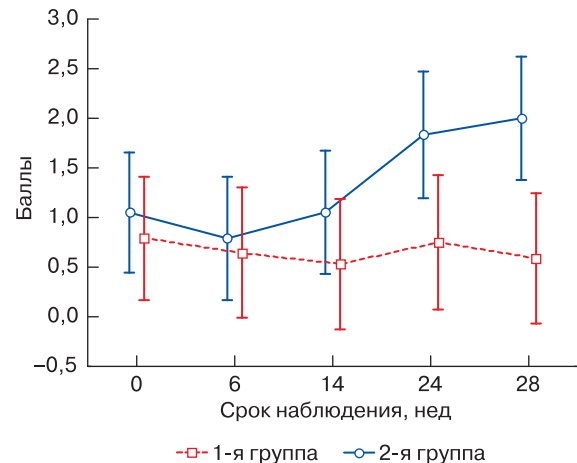
$\pm 8,6$  (в том числе по ее 1-й части –  $0,9 \pm 1,1$  балла, по 2-й –  $6,0 \pm 3,4$  балла, по 3-й –  $12,2 \pm 4,6$  балла, по 4-й –  $0,02 \pm 0,16$  балла), по PFS-16 –  $41,5 \pm 16,5$ , по шкале PDQ-39 –  $70,6 \pm 24,3$ . Не отмечено различий между группами по всем оцениваемым клиническим параметрам, кроме 2-й части UPDRS: в группе разагилина сумма баллов была статистически значимо выше, чем в группе токоферола, –  $7,9 \pm 4,3$  и  $4,9 \pm 3,2$  соответственно (критерий Манна–Уитни,  $p = 0,02$ ).

## Результаты

Полностью вышеуказанный 6-месячный курс монотерапии завершили 34 пациента (по 17 в каждой группе). Причины преждевременного выхода пациентов из исследования в группе разагилина были различными (личные мотивы, некомплаентность и т.п.), тогда как в группе токоферола ацетата основной причиной этого послужило очевидное прогрессирование заболевания, потребовавшее назначения других противопаркинсонических препаратов.

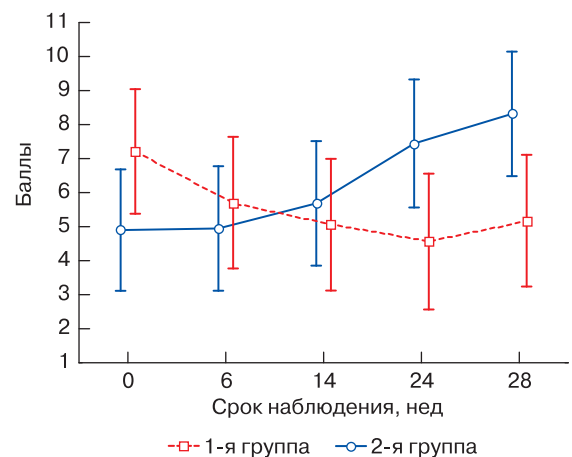
Начиная со второй половины проводимого курса лечения (визит 3 и визит последующего наблюдения) между группами стали отмечаться статистически значимые различия по показателям шкал PFS-16 и PDQ-39. Так, сумма баллов по PFS-16 на 24-й неделе в 1-й группе (разагилин) составила  $33,9 \pm 18,5$ , а во 2-й (токоферола ацетат) –  $51,7 \pm 18,5$  (критерий Манна–Уитни,  $p = 0,019$ ); на 28-й неделе наблюдения (т.е. спустя 4 нед после окончания лечения) –  $34,5 \pm 17,3$  и  $52,4 \pm 18,1$  соответственно (критерий Манна–Уитни,  $p = 0,013$ ). Сумма баллов по PDQ-39 на 28-й неделе в 1-й группе (разагилин) составила  $67,1 \pm 21,1$ , во 2-й (токоферола ацетат) –  $88,1 \pm 33,3$  (критерий Манна–Уитни,  $p = 0,049$ ).

На всем протяжении исследования, включая визит последующего наблюдения спустя 4 нед после отмены разагилина/токоферола, сравниваемые параллельные группы статистически не различались между собой в фиксированных временных точках по показателям шкалы Хен–Яра и UPDRS. В то же время это не исключало возможности

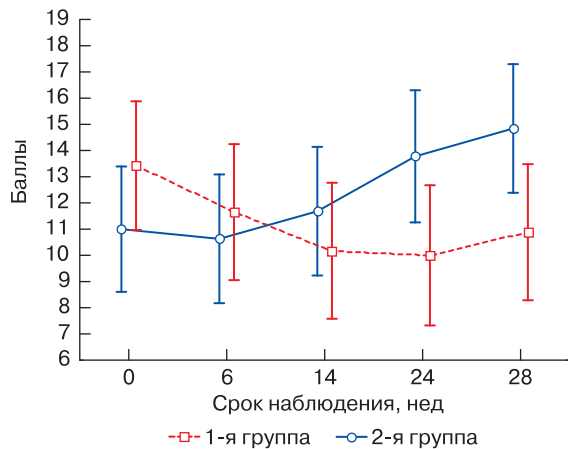


**Рис. 2.** Сопоставление динамики клинической симптоматики в группах по 1-й части шкалы UPDRS (ANOVA-тест, различия в ходе кривых незначимы,  $p = 0,23$ ).

различий в динамике изменений состояния пациентов на фоне проводимой терапии. Для сравнения двух групп по влиянию исследуемых препаратов на темп и сроки количественных изменений симптоматики во времени мы использовали статистический метод ANOVA. Оказалось (рис. 1), что группы статистически значимо различались по динамике изменений показателей UPDRS от исходного визита к 24-й неделе лечения ( $p = 0,011$ ). Как видно на рис. 1, эти различия отражают разнонаправленный характер изменений в сравниваемых группах – неуклонное снижение тяжести симптоматики в группе разагилина и, напротив, ее нарастание в группе токоферола ацетата. При отдельном рассмотрении 1–4-й частей шкалы UPDRS (рис. 2–5) указанное статистически значимое различие между группами в динамике симптомов обнаружилось только для 2-й (функциональная активность) и 3-й (двигательная симптоматика) частей шкалы ( $p = 0,006$  и  $p = 0,014$  соответственно). По другим использованным в настоящей работе шкалам динамических различий между сравниваемыми



**Рис. 3.** Сопоставление динамики клинической симптоматики в группах по 2-й части шкалы UPDRS (ANOVA-тест,  $p = 0,006$ ).



**Рис. 4.** Сопоставление динамики клинической симптоматики в группах по 3-й части шкалы UPDRS (ANOVA-тест,  $p = 0,014$ ).

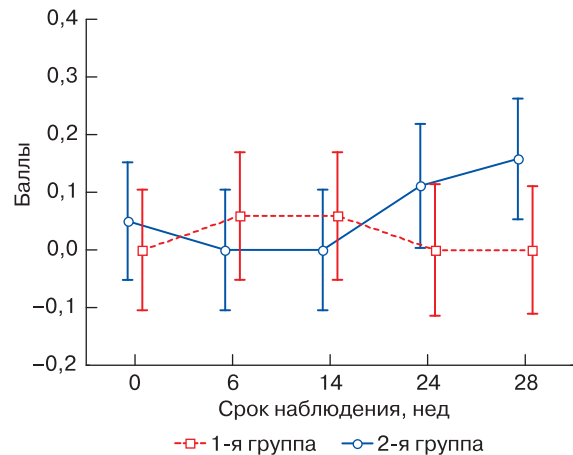
мыми параллельными группами в процессе лечения выявлено не было.

Отдельно была проанализирована динамика клинической симптоматики после окончания курса лечения разагилином/токоферолом, т.е. на протяжении 4 нед отмены препаратов между 24-й и 28-й неделей наблюдения. Как видно на рис. 1–5, в этот промежуток времени (последний отрезок кривой) статистически значимых различий в тенденциях хода кривых не было. Другими словами, после отмены препаратов указанные выше закономерности динамических изменений клинической симптоматики нивелировались. Это касалось и тех показателей, динамика которых на фоне активного лечения достоверно различалась между группами разагилина и токоферола (общая шкала UPDRS, 2-я и 3-я части шкалы UPDRS – см. рис. 1, 3 и 4).

Как разагилин, так и препарат сравнения (токоферола ацетат) характеризовались благоприятной переносимостью и весьма низкой частотой побочных эффектов (по 4 случая в каждой группе). Зарегистрированные побочные эффекты (кожный зуд, головная боль, гиперемия лица, тошнота и т.п.) имели незначительную выраженность и носили кратковременный характер, не препятствуя продолжению проводимой терапии.

### Обсуждение

Ингибиторы MAO-B рассматриваются на сегодняшний день в качестве перспективной группы противопаркинсонических препаратов. Это обусловлено доказанной ролью окислительного стресса и окислительной активации средовых протоксина в гибели дофаминергических нейронов при БП и, следовательно, высокой вероятностью защитных эффектов *in vivo* при назначении указанных соединений, имеющих четкие антиоксидантные свойства [20, 26, 36, 38]. Определенные клинические подтверждения нейропротективной направленности ингибиторов MAO-B были получены для селегилина, сафинамида и особенно для разагилина, по результатам исследования которого у паци-



**Рис. 5.** Сопоставление динамики клинической симптоматики в группах по 4-й части шкалы UPDRS (ANOVA-тест, различия в ходе кривых незначимы,  $p = 0,17$ ).

ентов с ранней стадией БП была продемонстрирована способность препарата модифицировать течение заболевания [17, 24, 28, 29, 31].

Нами изучено влияние разагилина на клиническую симптоматику, течение болезни и качество жизни пациентов с ранней стадией БП (1–2 по шкале Хен-Яра), которые до этого не принимали каких-либо противопаркинсонических препаратов. В качестве активного препарата сравнения в параллельной сопоставимой группе пациентов с БП нами был выбран витамин Е (токоферола ацетат). Такой выбор был обусловлен двумя соображениями. С одной стороны, витамин Е относится к базовым антиоксидантам и предположительно может влиять на молекулярные механизмы БП, что сглаживает этические проблемы при его длительном назначении в качестве монотерапии [36]. С другой стороны, в известном исследовании DATATOP у больных с начальной стадией БП не было выявлено какого-либо влияния витамина Е на течение болезни, что позволяет считать этот препарат при БП “условным плацебо” [27].

На начальной стадии БП установить диагноз особенно сложно, поскольку не существует абсолютно достоверных методов дифференциальной диагностики между первичным паркинсонизмом и заболеваниями из группы “паркинсонизм-плюс” с дебютом клинических симптомов. Даже в специализированных центрах при отборе пациентов в клинические исследования уровень ложной диагностики БП, эссенциального тремора и сходных заболеваний может достигать 10–15% и более [37]. Поэтому в настоящей работе с целью минимизации диагностических ошибок мы стремились подкрепить клинические критерии важным дополнительным инструментальным маркером БП – феноменом гиперэхогенности черной субстанции, выявляемым при транскраниальной эхографии. В многочисленных исследованиях показано, что гиперэхогенность черной субстанции (отражающая повышенное содержание определенных железобелковых комплексов) встречается в 91–100% подтвержденных случаев БП и только у 8–14% здоровых лиц и



пациентов с альтернативными диагнозами [8, 40]. В нашем исследовании визуализация структур мозга при ультразвуковом сканировании оказалась возможной у 30 пациентов, и у 27 из них были выявлены четкие признаки нигральной гиперэхогенности, что существенно повышает точность диагностики БП и достоверность полученных в работе данных.

Общая продолжительность исследования составила 24 нед + 4 нед отмены препарата с последующей итоговой оценкой состояния больных. Наличие 4-недельного периода отмены ("wash-out") представляется нам принципиально важным и позволяет проанализировать более отдаленные последствия проведенного курса лечения, когда чисто симптоматический эффект препарата нивелируется и должна остаться только его патофизиологическая составляющая.

В исследовании между группами разагилина и токоферола, исходно сопоставимыми, с 24-й недели лечения отмечались значимые различия по показателям физической и социальной активности: в группе разагилина суммы баллов по шкалам утомляемости и качества жизни были более низкими. Примечательно, что указанные различия в пользу разагилина в полной мере сохранялись спустя 4 нед после отмены основного препарата и препарата сравнения. Это свидетельствует о стойкости оказываемого разагилином эффекта, реализуемого, по-видимому, через влияние на определенные звенья патогенеза БП.

Еще более интересные данные были получены при анализе динамики клинической симптоматики в исследуемых параллельных группах на фоне лечения. Оказалось, что разагилин способствовал небольшому, но стабильному и статистически значимому регрессу тяжести двигательных проявлений БП, тогда как для токоферола наблюдалась обратная тенденция (характерный "крест" в ходе сравниваемых кривых на рис. 1, 3 и 4). После отмены препарата (промежуток времени между 24-й и 28-й неделей) направление хода кривых, отражающих динамику симптомов, выравнивалось, но при этом абсолютные значения показателей тяжести болезни оставались ниже в группе разагилина. Этот эффект был наиболее отчетливым при анализе данных всей шкалы UPDRS и ее 2-й и 3-й частей, при том что исходно в группе разагилина сумма баллов по 2-й части UPDRS была статистически значимо выше, чем в группе токоферола.

Таким образом, результаты проведенного сравнительного контролируемого исследования могут служить косвенным подтверждением того, что разагилин, оказывая отчетливое симптоматическое противопаркинсоническое действие, способен также положительно влиять на течение нейродегенеративного процесса при БП. Последнее свойство разагилина, по-видимому, наиболее значимо при ранней стадии болезни. Препарат хорошо переносится и безопасен при длительном приеме пациентами различного возраста.

В настоящее время в Европе и Северной Америке разагилин официально рекомендован для проведения моно-

терапии или комбинированной (с леводопой) терапии БП, причем рекомендациям по его применению на ранней стадии БП присвоен максимальный уровень доказательности А [13, 15, 29]. Разагилин, с учетом его вероятных нейропротективных свойств, может принадлежать важная роль в реализации на практике превентивной стратегии лечения БП.

### Список литературы

1. Богданов Р.Р. и др. // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2012. № 1. С. 48.
2. Иллариошкин С.Н. // Consilium Medicum. Прилож. "Неврология". 2009. № 1. С. 35.
3. Иллариошкин С.Н., Федорова Н.В. // Болезнь Паркинсона и расстройства движений / Под ред. С.Н. Иллариошкина, Н.Н. Яхно. М., 2008.
4. Левин О.С. // Журн. неврол. и психиатр. 2008. № 9. Р. 91.
5. Левин О.С. и др. // Журн. неврол. и психиатр. 2010. № 2. Р. 42.
6. Нодель М.Р. // Мед. вестн. (портал российского врача). <http://medvestnik.ru/archive/2010/33/3458.html>
7. Федорова Н.В. и др. // Журн. неврол. и психиатр. 2011. № 7. С. 30.
8. Федотова Е.Ю. и др. // Журн. неврол. и психиатр. 2011. № 1. С. 49.
9. Экстрапирамидные расстройства: Рук. для врачей / Под ред. В.Н. Штока и др. М., 2002.
10. Ahlskog J.E., Muenter M.D. // Mov. Dis. 2001. V. 16. P. 448.
11. Am O.B. et al. // Neurosci. Lett. 2004. V. 355. P. 169.
12. deMarciada J.A. et al. // Mov. Disord. 2006. V. 21. P. 1716.
13. Goetz C.G. et al. // Mov. Disord. 2005. V. 20. P. 523.
14. Haycox A. et al. // Drugs Aging. 2009. V. 26. P. 791.
15. Horstink M. et al. // Eur. J. Neurol. 2006. V. 13. P. 1170.
16. Hughes A.J. et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1992. V. 55. P. 181.
17. Ives N.J. et al. // Br. Med. J. 2004. V. 329. P. 593.
18. Juncos J.L. et al. // Ann. Neurol. 1989. V. 25. P. 473.
19. Kasten M. et al. // Handbook of Clinical Neurology / Ed. by W.C. Koller, E. Melamed. V. 83. Parkinson's Disease and Related Disorders. Pt. I. Edinburgh, 2007. P. 129.
20. Keeney P.M. et al. // J. Neurosci. 2006. V. 26. P. 5256.
21. Koller W.C., Tse W. // Neurology. 2004. V. 62. Suppl. 1. P. S1.
22. Leber P. // Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 1996. V. 10. Suppl. 1. P. S31.
23. LeWitt P.A. // Neurology. 2009. V. 72. P. 1352.
24. LeWitt P.A., Taylor D.C. // Neurotherapeutics. 2008. V. 5. P. 210.
25. Magyar K., Szende B. // Neurotoxicology. 2004. V. 25. P. 233.
26. Mandel S. et al. // Brain Res. Rev. 2005. V. 48. P. 379.
27. Oakes D. // Ann. Neurol. 1993. V. 34. P. 634.
28. Olanow C.W. et al. // N. Engl. J. Med. 2009. V. 361. P. 1268.
29. Olanow C.W. et al. // Mov. Disord. 2011. V. 26. P. 1003.
30. Parkinson Study Group // Arch. Neurol. 2002. V. 59. P. 1937.
31. Parkinson Study Group // Arch. Neurol. 2004. V. 61. P. 561.
32. Parkinson Study Group // Arch. Neurol. 2005. V. 62. P. 241.
33. Perl D.P. // Handbook of Clinical Neurology / Ed. by W.C. Koller, E. Melamed. V. 83. Parkinson's Disease and Related Disorders. Pt. I. Edinburgh, 2007. P. 205.
34. Rascol O. // Expert Opin. Pharmacother. 2005. V. 6. P. 2061.
35. Rascol O. et al. // Lancet. 2005. V. 365. P. 947.
36. Schapira A.H.V. // Eur. J. Neurol. 2008. V. 15. Suppl. 1. P. 5.
37. Schrag A. et al. // J. Neurol. 2000. V. 247. P. 955.
38. Schulz J.B. et al. // Biochem. 2000. V. 267. P. 4904.
39. Singh N. et al. // Prog. Neurobiol. 2007. V. 81. P. 29.
40. Walter U. et al. // Ultrasound Med. Biol. 2007. V. 33. P. 15.
41. Wilkinson J.R. et al. // Neurology. 2008. V. 70. Suppl. 1. P. A58. ●