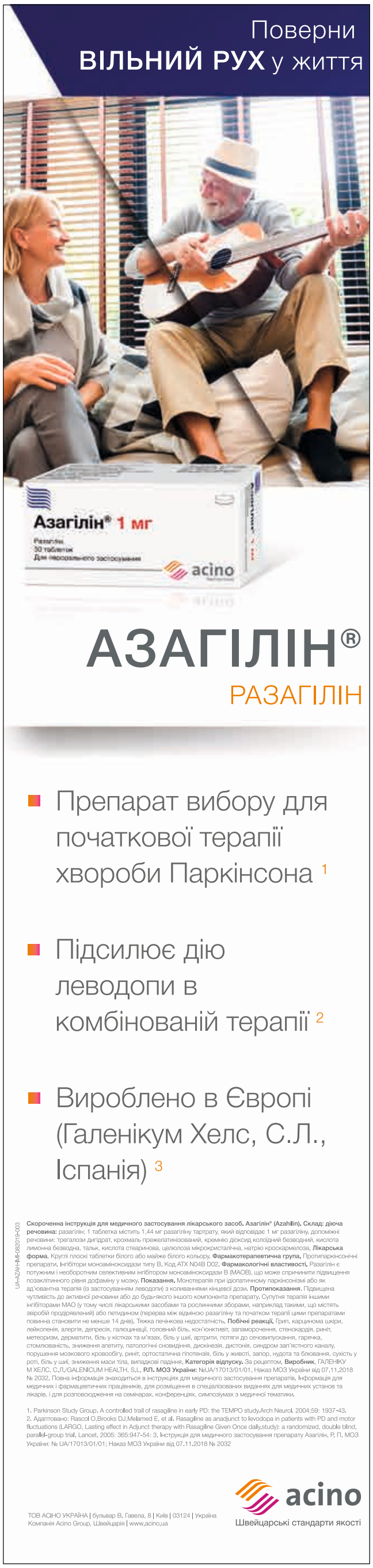

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засоб. Азагілін® (Azahilin). **Склад: діюча речовина:** разагіліну тартрат, який відповідає 1 мг разагіліну, допоміжні речовини: трегалози дигідрат, крохмаль прежелатинізований, кремнію діоксид колоїдний безводний, кислота лимонна безводна, тальк, кислота стеаринова, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, **Лікарська форма.** Круглі плоскі таблетки білого або майже білого кольору. **Фармакотерапевтична група.** Протипаркінсонічні препарати. Інгібітори моноаміноксидази типу В. Код АТХ N04B D02. **Фармакологічні властивості.** Разагілін є потужним і необоротним селективним інгібітором моноаміноксидази В (МАОВ), що може спричинити підвищення позаклітинного рівня дофаміну у мозку. **Показання.** Монотерапія при ідіопатичному паркінсонізмі або як ад'ювантна терапія (із застосуванням леводопи) з коливаннями кінцевої дози. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Супутня терапія іншими інгібіторами МАО (у тому числі лікарськими засобами та рослинними зборами, наприклад такими, що містять звіробій продірявлений) або петидином (перерва між відміною разагіліну та початком терапії цими препаратами повинна становити не менше 14 днів). Тяжка печінкова недостатність. **Побічні реакції.** Грип, карцинома шкіри, лейкопенія, алергія, депресія, галюцинації, головний біль, кон'юнктивіт, запаморочення, стенокардія, риніт, метеоризм, дерматити, біль у кістках та м'язах, біль у шиї, артрити, потяги до сечовипускання, гарячка, стомлюваність, зниження апетиту, патологічні сновидіння, дискінезія, дистонія, синдром зап'ястного каналу, порушення мозкового кровообігу, риніт, ортостатична гіпотензія, біль у животі, запор, нудота та блювання, сухість у роті, біль у шиї, зниження маси тіла, випадкові падіння. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ГАЛЕНІКУ М ХЕЛС, С.Л./GALENICUM HEALTH, S.L. **Р.П. МОЗ України:** №UA/17013/01/01. Наказ МОЗ України від 07.11.2018 № 2032. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Parkinson Study Group. A controlled trail of rasagiline in early PD: the TEMPO study.Arch Neurol. 2004;59: 1937-43.
2. Адаптовано: Rascol O,Brooks DJ,Melamed E, et al. Rasagiline as anadjunct to levodopa in patients with PD and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily,study): a randomized, double blind, parallel-group trial. Lancet. 2005: 365:947-54: 3. Інструкція для медичного застосування препарату Азагілін, Р. П. МОЗ України: № UA/17013/01/01; Наказ МОЗ України від 07.11.2018 № 2032

UA-AZAHIM-082019-003

ТОВ АСІНО УКРАЇНА | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

acino
Швейцарські стандарти якості

Чіткі відповіді на відкриті запитання щодо терапії хвороби Паркінсона

До IV науково-практичної конференції з міжнародною участю «Advances in Neurology – Досягнення в неврології», що відбулася 15-17 жовтня 2020 року в онлайн-режимі, долучилося понад 1500 учасників. Заходу були традиційно притаманні масштабність та цінність освітнього процесу для розширення знань спеціалістів у сфері неврології. У межах конференції звучали цікаві доповіді, присвячені проблемним питанням терапії хвороби Паркінсона (ХП). Декан медичного факультету, голова кафедри неврології Дрезденського університету, президент Німецького неврологічного товариства, науковий співробітник Королівського медичного коледжу Великої Британії та Американської академії неврології, доктор медицини, професор Хайнц Райхман (Heinz Reichmann) поділився власним досвідом у боротьбі з цією патологією.

Як правильно комбінувати ліки для ефективної корекції моторних проявів?

Ще 1817 р. Джеймс Паркінсон присвятив ХП «Есе про тремтливий параліч». У 1850-х рр. терапія ХП передбачала призначення беладони, на початку 1950-х стартувала ера антихолергічних засобів, леводопи, амантадину, селегіліну, інгібіторів катехол-О-метилтрансферази (іКОМТ), агоністів дофаміну. Із 2000 р. стали застосовувати глибинну мозкову стимуляцію, трансплантацію стовбурових клітин та моноклональні антитіла до α-синуклеїну.

Загальною парадигмою лікувальної тактики при роботі з пацієнтом із ХП є раннє використання індивідуалізованого терапевтичного підходу з метою поліпшення якості життя та забезпечення нейропротекції для тих дофамінергічних нейронів, що залишилися функціонально спроможними. Декілька опцій ініціальної терапії професор представив як рекомендовані залежно від клінічного профілю хворого:

1. Легкі моторні порушення за відсутності ураження когнітивних функцій передбачають призначення агоністів дофамінових рецепторів (АДР) або інгібіторів моноаміноксидази типу Б (МАО-Б).

2. Помірні або виразні моторні порушення за відсутності когнітивного ураження передбачають призначення АДР.

3. Помірні або виразні моторні порушення у пацієнтів віком ≥70-75 років або зі значною коморбідністю, зокрема ураженням когнітивних функцій, передбачають призначення леводопи.

На думку Х. Райхмана, леводопа досі лишається золотим стандартом лікування ХП, що достовірно збільшує тривалість життя пацієнтів. Як відомо, препарати леводопи дозволяють поліпшити рухову активність упродовж 40 тижнів, однак далі потребують регулярного контролю та титрування дози для досягнення оптимальної. Крім того, за результатами опитування 300 пацієнтів, 23% пацієнтів вважають дискінезію небажаним явищем внаслідок приймання леводопи, натомість періоди «вимкнення» спричиняють труднощі у 55%. Даний факт має спрямовувати терапевтичний пошук лікаря для мінімізації ризику періоду «вимкнення», що може бути досягнуто за рахунок інгібування МАО-Б на рівні астроцитів із метою гальмування деградації ендо- та екзогенного дофаміну.

У межах плацебо-контрольованих досліджень PRESTO та LARGO було вивчено вплив іМАО-Б разагіліну в дозах 0,5 та 1,0 мг порівняно з іКОМТ ентакапоном по 200 мг. У плані скорочення періоду «вимкнення» на 6-му тижні лікування ефективнішим виявився разагілін, але на 18-му тижні вплив препаратів суттєво не відрізнявся. Додатково у випробуванні PRESTO спостерігався кращий ефект 1,0 мг разагіліну порівняно з 0,5 мг, що співпадає з найпоширенішою тактикою призначення разагіліну – 1,0 мг/добу вранці.

Х. Райхман

Виявлено, що підвищення ефективності протипаркінсонічної терапії та скорочення періоду «вимкнення» можна успішно досягти завдяки додаванню разагіліну до таких препаратів або їхніх комбінацій:

- леводопа + АДР + іКОМТ;
- леводопа + АДР;
- леводопа + іКОМТ;
- леводопа.

Достовірно встановлено, що разагілін зменшує період денної та нічної акінезії, поліпшує якість життя хворих та здатність до самообслуговування за шкалою денної активності (ADL), комунікабельність, знижує стигматизацію. В німецькому обсерваційному дослідженні додатково виявлено позитивний вплив разагіліну на повсякденну, соціальну активність, емоційний стан, когніцію та зниження фізичного дискомфорту.

Нейропротекторні властивості разагіліну вивчали у плацебо-контрольованому дослідженні ТЕМРО. За отриманими даними, раннє призначення іМАО-Б разагіліну в добовій дозі 1 або 2 мг протягом 12 місяців запобігало прогресуванню ХП за уніфікованою шкалою оцінки хвороби Паркінсона (UPDRS).

Таблиця. **Інтенсифікований підхід у терапії ХП**

	Апоморфінова помпа	Дуодопова помпа	Глибинна стимуляція мозку
Вік	Немає обмеження за віком, обережно при галюцинаціях та психозах у пацієнтів ≥70 років	Немає обмеження за віком	Вік <70 років
Психіатричний анамнез	Немає обмежень, втім моніторинг є бажаним	Немає обмежень	Відсутність психіатричних розладів в анамнезі
Когнітивний статус	Відсутні або легкі когнітивні порушення	Немає обмежень	Відсутність когнітивних порушень (MMSE >24 балів)
Моніторинг стану пацієнта	Технічне обслуговування пристрою пацієнтом або доглядачем, регулярний огляд лікаря	Технічне обслуговування пристрою пацієнтом або доглядачем, регулярний огляд лікаря	Технічне обслуговування спеціалістом

Примітка: MMSE – коротка шкала оцінки психічного статусу.

Адаптовано за C. Ossig et al., 2013.

Натомість відстрочення лікування на шість місяців спричиняє збільшення балів за UPDRS без можливості повернення до оптимального функціонування. Результати довготривалого (6-річного) спостереження також свідчать на користь раннього застосування разагіліну, оскільки показано достовірну різницю в динаміці прогресування показників UPDRS між групами раннього та відстроченого лікування.

Подібний аналіз був проведений у межах дослідження ADAGIO, в якому пацієнти груп порівняння отримували:

- 1-ша група, 18 місяців – 1 мг/добу разагіліну;
- 2-га група, 9 місяців – плацебо і ще 9 місяців – 1 мг/добу разагіліну;
- 3-тя група, 18 місяців – 2 мг/добу разагіліну;
- 4-та група, 9 місяців – плацебо та ще 9 місяців – 2 мг/добу разагіліну.

Були отримані цікаві результати, які засвідчили, що застосування разагіліну в дозі 1 мг/добу дозволяло запобігти прогресуванню ХП у довготривалій перспективі (18 місяців) при порівнянні групи раннього та відстроченого початку терапії, що підтверджує нейропротекторні властивості препарату. Однак використання дози 2 мг/добу не привело до подібного ефекту, що потребує подальшого дослідження (Olanow et al., 2009).

Іншою проблемою для пацієнтів із ХП є виникнення дискінезій. Із метою їхньої корекції Х. Райхман рекомендував додатково до леводопи призначати препарати, що забезпечують зменшення коливання концентрації дофаміну в крові. У даному контексті пероральні АДР пролонгованого вивільнення, апоморфінова помпа, трансдермальний пластир, що містить АДР, є достатньо ефективними.

Загальновідомою проблемою для осіб із ХП є дотримання режиму лікування, тож використання пролонгованих форм препаратів може бути вдалим розв'язанням проблеми низького комплаєнсу. У 18-тижневому плацебо-контрольованому дослідженні за участю пацієнтів із різним ступенем тяжкості перебігу ХП вивчали ефективність праміпексолу для приймання тричі на добу та праміпексолу з поступовим вивільненням діючої речовини – один раз на добу, починаючи зі стравоходу та закінчуючи товстим кишечником. За результатами, було чітко встановлено рівнозначну ефективність препаратів, однак прихильність при застосуванні один раз на добу виявилася суттєво вищою. На додаток, праміпексол пролонгованої дії характеризувався нижчою частотою виникнення таких побічних ефектів, як дискінезія, сонливість, нудота, запаморочення та блювання.

Слід також враховувати, що праміпексол має деякі значущі переваги:

- демонструє найбільшу афінність до дофамінових D_3-рецепторів мигдалини і прилеглого ядра, що зумовлює його позитивний вплив на рухову функцію та емоційний стан в аспекті зниження ризику депресії та ангедонії;
- належить до неерголінових АДР, тому не чинить токсичного впливу на клапанний апарат серця.

Довгострокове лікування пацієнтів із ХП закономірно спричиняє розвиток ускладнень, пов'язаних із моторним функціонуванням, дискінезією та психіатричними наслідками. Ускладнення, асоційовані з хворобою, включають моторні порушення, що пов'язані чи не пов'язані з дофамінергічною системою та дисфункцію автономної нервової системи. Саме тому на пізніх стадіях ХП професор рекомендує переходити до інтенсифікованого терапевтичного підходу (таблиця).

Доповідач зазначив, що ХП спричиняє полісимптомний комплекс, корекцію якого можна реалізувати шляхом використання комбінованих препаратів різної терапевтичної інтенсивності. У даному аспекті разагілін може бути важливим засобом для доповнення лікування.

* * *

Із запитаннями від аудиторії щодо особливостей застосування праміпексолу до професора Райхмана звернулася д. мед. н., професорка **Т.М. Слободін**.

В яких випадках праміпексол негайного вивільнення (IR) має переваги перед пролонгованим праміпексолом (XR)?

Існує декілька клінічних варіантів, при яких праміпексол негайного вивільнення може мати більшу користь завдяки різкому підвищенню концентрації та швидшому ефекту:

- у разі наявності ранкової акінезії внаслідок необхідності досягнення швидкого покращення;
- при проявах депресії, що спричиняє ранкову гіпокінезію та відсутність мотивації до моторної активації.

Додатково слід зазначити, що імовірним варіантом вибору є комбінація праміпексолу IR та XR. Так, наприклад, якщо у другій половині дня відмічається недостатній ефект праміпексолу XR, то при додаванні праміпексолу IR можливо досягти позитивного впливу на стан пацієнта із ХП.

Якими є режим дозування та час приймання праміпексолу XR?

Зазвичай оптимально застосовувати праміпексол XR вранці. Беручи до уваги власний досвід, можливо приймати препарат у дозі 2/4 таблетки вранці та 1/4 вдень. Однак поширенішим варіантом є використання праміпексолу XR зранку в повній дозі, що співпадає з офіційною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

Якою є рекомендована доза праміпексолу XR у клінічному випадку депресії на тлі ХП?

Дане рішення є індивідуалізованим. Однак необхідно пам'ятати, що у більшості подібних випадків немає потреби призначати праміпексол XR у дозі більш як 1,5 мг.

Які варіанти фармакотерапії слід розглянути при лікуванні пацієнта з депресією на тлі ХП за неможливості призначення праміпексолу?

На даний час існують обмежені дані щодо оптимальної тактики у вказаній клінічній ситуації. Втім циталопрам, венлафаксин, нортриптилін та, особливо, есциталопрам демонструють ефективність та хорошу переносимість.

Чи можна використовувати комбінацію праміпексолу та разагіліну з метою відстрочення призначення леводопи?

Комбінація праміпексолу та разагіліну є надзвичайно популярною у власній клінічній практиці за призначення терапії пацієнтам молодого віку. Спочатку слід приймати разагілін, після чого, за потреби, додати праміпексол XR.

Якому варіанту терапії слід віддати перевагу при тремтливій формі ХП?

По-перше, тремтлива форма ХП є прогностично сприятливішою порівняно з акінетико-ригідною в аспекті відтермінування розвитку деменції. По-друге, нажаль, у сучасному арсеналі ліків немає неінвазивного медикаментозного засобу для повного нівелювання тремору.

Втім, у публікації O. Pogarell et al. (2002) стверджується, що найбільш оптимальним у разі тремтливої форми ХП є застосування праміпексолу. На основі власного клінічного досвіду можна впевнено стверджувати, що праміпексол демонструє клінічно значущу ефективність при лікуванні пацієнтів із тремтливою формою ХП.

Альтернативно, якщо у хворого наявний паркінсонічний тремор дії та спокою, а також відсутня гіпотензія, можна призначити β-блокатори. Якщо пацієнт достатньо молодий, без когнітивних порушень, варіант вибору – антихолінергічні препарати. За неефективності АДР, β-блокаторів та антихолінергічних засобів слід розглянути використання клозапіну. Також новітнім препаратом, що демонструє ефективність при треморі, є зонізамід. Його призначення є достатньо перспективним, та, відповідно до практичного досвіду, успішним.

До інвазивних методів допомоги пацієнтам із тремтливою формою ХП відносяться глибока стимуляція головного мозку та фокусований ультразвук.

Підготувала ***Маргарита Марчук***

UA-LEVC-PUB-122020-021