

ISSN 2226-079X



БЮЛЛЕТЕНЬ

Национального общества
по изучению болезни Паркинсона
и расстройств движений

№ 1 2015



АТМОСФЕРА
Atmosphere

БЮЛЛЕТЕНЬ

Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений



№ 1 2015

Председатель редакционного совета:

Н.Н. Яхно

Главный редактор:

С.Н. Иллариошкин

Заместители главного редактора:

А.Б. Гехт

О.С. Левин

И.В. Литвиненко

Редакционный совет:

Д.В. Артемьев

В.Л. Голубев

Е.И. Гусев

З.А. Залялова

И.А. Иванова-Смоленская

С.А. Ключников

М.Р. Нодель

О.Р. Орлова

Д.В. Похабов

С.Л. Тимербаева

Н.В. Федорова

В.А. Шабалов

В.Н. Шток

Э.З. Якупов

Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-59075 от 22 августа 2014 г.

Адрес редакции: 125367 Москва, Волоколамское шоссе, д. 80.

Тел./факс: (495) 490-20-43, e-mail: sni@neurology.ru

Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Отв. редактор Г.В. Ходасевич. Тех. редактор Н.Л. Хлебов. Обработка рисунков Я.И. Терешин. Корректурa Л.С. Бражникова
Отпечатано в типографии "ТРИАДА ЛТД". Тираж 2000 экз.

© 2015 Некоммерческое партнерство "Национальное общество по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений"

© 2015 ООО "АТМО"

**Этот номер Бюллетеня выпущен при поддержке компаний
"Евросервис", "Сервье", "Тева", "Торрент Фармасьютикалс"**

На 1-й странице обложки показаны кадры из известного фильма режиссера Пенни Маршалл "Пробуждение" (1990) по книге Оливера Сакса. На этих кадрах – замечательный американский актер Роберт Де Ниро в роли первого пациента с постэнцефалитическим паркинсонизмом, который после 30 лет обездвиженности и отчаяния получил препарат L-дофа с драматическим клиническим эффектом, но при этом с быстрым присоединением выраженных дискинезий и других осложнений проводимой терапии. В основе фильма лежат реальные события 1969–1970 годов, когда началась эпоха практического применения препаратов L-дофа в клинике у пациентов с болезнью Паркинсона и постэнцефалитическим паркинсонизмом. О драматической истории L-дофа, о ее пионерах и о 50-летнем юбилее триумфального внедрения высоких доз препарата – наш материал в постоянной рубрике на стр. 23–28.

Леводопа: история длиной в 50 лет

С.Н. Иллариошкин

ФГБНУ “Научный центр неврологии” (Москва)

11 апреля мы, как всегда, отмечаем **Всемирный день борьбы с болезнью Паркинсона** (World Parkinson’s Day) – в честь дня рождения Джеймса Паркинсона (11 апреля 1755 г.).

В истории изучения заболевания, обессмертившего имя этого выдающегося английского врача, было всего лишь одно событие, сопоставимое по своей значимости с выходом в свет в 1817 г. знаменитого “Эссе о дрожательном параличе” [1]. Речь идет о внедрении в клиническую практику препарата **L-дофа** (леводопа, дигидрофенилаланин) – сравнительно простого химического соединения, совершившего настоящую революцию в неврологии XX столетия. Драматический эффект L-дофа – биологического предшественника дофамина – в лечении пациентов с болезнью Паркинсона впервые со всей очевидностью показал реальность заместительного нейротрансмиттерного терапевтического подхода применительно к тяжелому нейродегенеративному заболеванию человека. Это послужило началом целого направления в современной нейрофармакологии, а лево-

допа навсегда осталась неповторимым образцом “магического пролекарства” [2].

Смесь изомеров D,L-дофа была химически синтезирована в 1911 г. польским биохимиком Казимиром Фанком (Casimir Funk) и два года спустя выделена швейцарским фармакологом Маркусом Гуггенхаймом из плодов зернобобового растения *Vicia faba* (боб садовый). Именно Гуггенхайм (между прочим, автор термина “биогенные амины”) впервые принял внутрь 2,5 г D,L-дофа, испытывав при этом тошноту и рвоту. В 1921 г. был синтезирован и чистый левовращающий изомер данной аминокислоты – L-дофа. В то время вновь открытое соединение никого не заинтересовало и (редкий случай!) даже не было запатентовано.

На протяжении многих лет леводопа, как и дофамин (открытый в 1910 г. и названный первоначально гидрокситирамином), рассматривались лишь в качестве нейтральных прекурсоров норадреналина. Этому способствовали работы немецких биохимиков Германа Блашко (Hermann Blaschko, эмигрировал в Великобританию в 1933 г.) и

Петера Хольтца (Peter Holtz), открывших в конце 1930-х годов ферменты моноаминоксидазу (МАО) и дофа-декарбоксилазу и предложивших схему конечных звеньев пути биосинтеза моноаминов. Избирательный интерес исследователей той поры к норадреналину был не случайным: в 1946 г. немецкий фармаколог Ульф фон Эйлер (Ulf von Euler) установил роль норадреналина в качестве нейротрансмиттера в симпатических нервных окончаниях, за что 24 года спустя он был удостоен Нобелевской премии.

1950-е годы характеризовались постепенным накоплением знаний о дофамине (его локализации в различных органах, вазопрессивном эффекте), открытием тирозингидроксилазы и катехол-орто-метилтрансферазы (КОМТ), а также установлением связи моноаминов с синаптическими везикулами в нервных терминалях. Сам термин “дофамин” (вместо “гидрокситирамин”) предложил в 1952 г. Генри Дэйл (Henry Dale), желая подчеркнуть его близость к ДОФА. В то время основным экспериментальным инструментом для изучения системы





Арвид Карлссон с Нобелевской медалью.

моноаминов был резерпин – известный алкалоид раувольфии, ставший первым высокоэффективным противогипертензивным средством. Широкая практика применения резерпина у пациентов с артериальной гипертонией быстро показала способность данного препарата индуцировать синдром паркинсонизма, аналогичный нейролептическому паркинсонизму при лечении шизофрении. В 1955 г. знаменитый американский фармакобиохимик британского происхождения Бернард Броди (Bernard Brodie), считающийся основоположником всей современной фармакологии, установил, что резерпин вызывает истощение запасов серотонина в мозге, а год спустя аналогичный эффект был показан и в отношении норадреналина. Именно в это время в лаборатории Броди свои первые шаги в качестве стажера сделал **Арвид**

Карлссон (Arvid Carlsson) – молодой шведский фармаколог, ставший одной из трех ключевых фигур в истории открытия роли дофамина и леводопы при болезни Паркинсона.

Вернувшись в Швецию после 5-месячной стажировки в США, Карлссон основал в Университете г. Лунд собственную лабораторию, оснащенную в том числе новым прибором – спектрофотометром, который с беспрецедентно высокой для той поры чувствительностью и точностью позволял оценивать уровень моноаминов в тканях. Вначале Карлссон с коллегами, продолжая эксперименты с резерпином, установил снижение под его воздействием уровня серотонина в тромбоцитах, а затем (по сходному механизму) – снижение уровня адреналина и норадреналина в надпочечниках, при этом была показана утрата реакции “резерпинированных” симпатических нервов на электрическую стимуляцию. Далее, в 1956–1957 годах, Арвид Карлссон осуществил серию своих главных экспериментов – “работу всей жизни”, показав и обосновав три следующих ключевых положения:

1) L-дофа (вводимая внутривенно), но не предшественник серотонина L-5-гидрокситиптофан восстанавливает двигательную сферу кроликов, впадающих в акинезию

после применения резерпина; этот эффект L-дофа усиливается при одновременном назначении ингибитора MAO ипрониазид;

2) резерпин истощает запасы дофамина в мозге, которые полностью восстанавливаются после применения L-дофа; в то же время уровень церебрального норадреналина при применении L-дофа не меняется;

3) в норме наибольшие концентрации дофамина в мозге отмечаются в области стриатума.

Эти открытия позволили Карлссону сформулировать основную мысль: дофамин играет в мозге активную роль и является важнейшим двигательным нейротрансмиттером в подкорковых ганглиях [3]. И хотя первоначальная реакция на концепцию шведского ученого (доложенную им в наиболее полном виде в 1960 г. на СИВА-симпозиуме по адренергическим механизмам в Лондоне) оказалась удручающе скептической, время всё расставило по своим местам. Нобелевская премия в области медицины и физиологии, врученная Арвиду Карлссону в 2000 г., стала достойным признанием его удивительного научного новаторства.

Вторым исследователем, вклад которого в раскрытие дофаминергической природы болезни Паркинсона невозможно переоценить, является австрийский нейрофармаколог украинского

(галицийского) происхождения **Олег Хорникевич (Oleh Hornykiewicz)**. Его научный потенциал формировался в Оксфорде в лаборатории уже упоминавшегося ранее Германа Блашко — здесь Хорникевич в 1956 г. занимался изучением периферических эффектов дофамина. Пионерские публикации Карлссона и его учеников, продемонстрировавших в 1959 г. высокое содержание дофамина в стриатуме животных и человека, не прошли мимо внимания Хорникевича. Он загорелся идеей исследовать уровень дофамина в мозге при болезнях Паркинсона и Гентингтона и уже через год показал вместе со своим помощником Гербертом Эрингером (Herbert Ehringer) падение содержания дофамина в стриатуме пациентов с болезнью Паркинсона и постэнцефалитическим паркинсонизмом, но не с болезнью Гентингтона. Чуть позднее он установил столь же драматичное падение дофамина в черной субстанции, значительно превосходящее при болезни Паркинсона степень снижения других моноаминов в стриатуме и нигре. В итоге в середине 1960-х годов Хорникевич обобщил функции дофамина в мозге и заключил, что именно дефицит дофамина обуславливает большинство двигательных симптомов болезни Паркинсона [4]. В это же время внедрение флуоресцентной гистохими-

ческой техники и проведение серии тонких экспериментов с деструкцией черной субстанции позволили различным ученым осуществить визуализацию нигростриатного дофаминергического пути в норме и его дегенерацию при развитии паркинсонизма. К началу 1970-х годов Хорникевичем совместно с другими исследователями в результате проведения постмортальных биохимико-патологических корреляций были сформулированы классические представления о том, что симптомы паркинсонизма манифестируют лишь после снижения уровня стриатного дофамина на 80% и гибели нигральных дофаминергических нейронов на 60%. Справедливости ради отметим, что современные данные свидетельствуют о значительно более низком “пороге” гибели нигральных нейронов — около 30%, после которого выявляются первые паркинсонические симптомы [5].

После открытия дофаминергического дефицита при болезни Паркинсона естественным шагом стали попытки назначения пациентам прекурсора дофамина — незаслуженно забытого соединения L-дофа. Однако первый опыт назначения низких доз чистого препарата (50–350 мг внутривенно или 200–1000 мг внутрь) оказался достаточно обескураживающим: хотя в отдельных случаях болезни Паркинсона и



Олег Хорникевич.

постэнцефалитического паркинсонизма после таких разовых воздействий наблюдалось кратковременное улучшение моторики и речи, эффект был плохо воспроизводим или даже вовсе отсутствовал в большом числе исследований. Дополнительные проблемы были связаны с побочными эффектами (рвота и др.) и сложностью в приготовлении водного раствора L-дофа. Ингибиторы MAO оказывали лучший эффект, поэтому они (вместе с холинолитиками) оставались основными противопаркинсоническими средствами. Скепсис выражал и сам Олег Хорникевич, наряду с другими активно участвовавший в этих работах. К середине 1960-х годов среди ученых преобладало мнение, что L-дофа не имеет практического терапевтического значения.



Джордж Котциас рядом с одной из своих пациенток с болезнью Паркинсона.

И здесь наступило время для выхода на авансцену третьей ключевой фигуры в волнующей истории “признания” L-дофа – американского невролога и нейрофармаколога греческого происхождения **Джорджа Котциаса (George Cotzias)**. Именно ему мы обязаны доказательством стабильного и “драматического” эффекта больших доз препарата (от 3 до 16 г чистой L-дофа в день, в среднем 12 г), показанного на протяжении 2-летнего периода в большой группе пациентов с болезнью Паркинсона [6]. Парадоксально, что Котциас получил долгожданный эффект в результате ложной идеи: он полагал, что в основе болезни Паркинсона может лежать депигментация черной субстанции, поэтому его целью было восстановление уровня нигрального нейромеланина. Котциас пробовал для этой цели различные подходы – применение меланинстимулирующего гормона, D,L-фе-

нилаланина (в обоих случаях безуспешно) и, наконец, D,L-дофа. Именно стремление воздействовать на обмен нейромеланина заставило его пойти на беспрецедентную эскалацию дозы леводопы – ведь, согласно довлевшим тогда представлениям, коррекция лишь дофаминового нигростриатного дефицита не требовала таких дозировок прекурсора. Сегодня мы понимаем, что при использовании чистой леводопы свыше 98% ее подвергается расщеплению в периферических тканях, поэтому низкие дозы не могли обеспечить достаточной концентрации препарата в мозге, и эффект леводопы оставался неуловимым. Успеху Котциаса способствовала разработанная им новая техника титрации: нарастание дозы D,L-дофа проводилось чрезвычайно медленно, в течение нескольких недель (во избежание гастроинтестинальных побочных эффектов – анорексии, тошноты, рвоты), а далее достигнутая доза поддерживалась в течение длительного времени (для преодоления “эффекта задержки” между дозой и достигаемым ответом). Столь длительное многомесячное пребывание пациентов в стационаре оказалось возможным благодаря тому, что Котциас работал на базе федерального госпиталя BNL, имеющего соответствующие права на пролон-

гацию периода госпитализации по особым показаниям.

Таким образом, мы видим, сколько важных условий и обстоятельств сложились воедино, сделав возможной сенсационную публикацию Котциаса в 1967 г. в *New England Journal of Medicine*. Спустя 2 года Котциас опубликовал еще более впечатляющие данные о применении чистого левовращающего изомера L-дофа (до 8 г в день) и показал, что добавление ингибитора дофа-декарбоксилазы – альфа-метилдофа гидразина (карбидопы) позволяет в 6–8 раз снизить дозу L-дофа, а также преодолеть тошноту и анорексию [7]. У всех 28 наблюдавшихся пациентов с болезнью Паркинсона L-дофа оказалась эффективной, причем в 10 случаях эффект был драматическим, в 10 – выраженным, в остальных случаях – умеренным. Насильственные движения наблюдались у половины больных (это было первое серьезное упоминание о леводопаиндуцированных двигательных осложнениях), также Котциасом были описаны двигательные флуктуации при приеме L-дофа.

Как отмечают A. Lees et al., публикации Котциаса вызвали небывалый ажиотаж [8]. Газеты всего мира наперебой обсуждали новый способ терапии, а госпиталь BNL был переполнен учеными, врачами и любопытствующей публикой, жаждавшей

95%



**Эффективность терапии
болезни Паркинсона***

*просто вставить
нитку в иголку...*



Per. уд.: П № 012502/01

ТИДОМЕТ ФОРТЕ

леводопа/карбидопа

Классический препарат для лечения болезни Паркинсона, входящий в список ДЛО, позволяет надежно контролировать болезнь Паркинсона на протяжении очень длительного периода благодаря комбинации

Леводопа 250 мг + Карбидопа 25 мг

* «Опыт применения комбинации леводопы и карбидопы при болезни Паркинсона».
Бойко А.Н., Батышева Т.Т., Минаева Н.Г. Журнал «Врач» 2008; 12: 34-36

Производитель:
ТОРРЕНТ ФАРМАСЬЮТИКАЛС ЛТД., Индия

Представительство в России:

Москва, ул. Новочеремушкинская, д. 61, тел.: (495) 258 59 90, факс: (495) 258 59 89

www.torrentpharma.ru



Реклама

“приобщиться к L-дофа”. Всё это получило художественное отражение в известном фильме “Пробуждение” с блистательным Робертом Де Ниро в главной роли (см. первую обложку).

Значение работ Джорджа Котциаса огромно. Если бы не его упорство, позволившее достичь нужной (запредельной!) дозировки L-дофа, еще неизвестно, как сложилась бы судьба данного препарата. Пуля вполне могла “пролететь мимо”, не достигнув цели, а всеобщий скептицизм по отношению к L-дофа мог сохраниться на многие годы, если не навсегда. Сейчас почти невозможно поверить, что, сложись всё чуть-чуть по-другому, вплоть до наших дней пациенты с болезнью Паркинсона могли бы оставаться почти в том же состоянии, что и в начале фильма “Пробуждение” – и это несмотря на наличие в руках врачей препарата L-дофа! Удивительно, насколько хрупкая грань

может отделять выдающийся успех от неудачи.

После публикаций Котциаса многие ведущие неврологи повторили его результаты (подробный обзор см. [9, 10], а Мелвин Яр (Melvin Yahr) подтвердил эффект высоких доз L-дофа в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании [11]. С 1970 г. L-дофа в сочетании с ингибитором дофа-декарбоксилазы стала широко доступным лекарственным средством, и наступила современная эпоха в лечении болезни Паркинсона.

Если принять во внимание, что само по себе исследование Джорджа Котциаса началось примерно за 1–2 года до его итоговой публикации в 1967 г., т.е. ориентировочно в 1965 г., можно согласиться с предложением Movement Disorder Society отметить в 2015 г. 50-летний юбилей успешного применения высоких доз L-дофа при болезни Паркинсона. По мнению S. Fahn и

W. Poewe [9], именно внедрение в практику L-дофа привело к созданию новой субспециальности в неврологии – *movement disorders* (расстройства движений).

Поэтому с юбилеем вас, дорогие коллеги, с нашим профессиональным днем рождения!

Список литературы

1. Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. London, 1817.
2. Abbott A. // Nature. 2010. V. 466. P. S6.
3. Carlsson A. // Biosci. Rep. 2001. V. 21. P. 691.
4. Hornykiewicz O. // Pharmacol. Rev. 1966. V. 18. P. 925.
5. Cheng H.C. et al. // Ann. Neurol. 2010. V. 67. P. 715.
6. Cotzias G.C. et al. // N. Engl. J. Med. 1967. V. 276. P. 374.
7. Cotzias G.C. et al. // N. Engl. J. Med. 1969. V. 280. P. 337.
8. Lees A.J. et al. // Mov. Disord. 2015. V. 30. P. 19.
9. Fahn S., Poewe W. // Mov. Disord. 2015. V. 30. P. 1.
10. Fahn S. // Mov. Disord. 2015. V. 30. P. 4.
11. Yahr M. // Arch. Neurol. 1969. V. 21. P. 343.