

Нейротоксичность в лечении болезни Паркинсона

© Сирица Н. Я.

МГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова»,
Москва, Российская Федерация

Аннотация. В настоящее время нет нейропротективной терапии для лечения болезни Паркинсона (БП), которая бы замедлила прогрессирование патологического процесса и предупредила бы развитие нейродегенеративного процесса. Применяемая симптоматическая терапия не даёт положительного эффекта. В данной работе произведён обзор противопаркинсонических медикаментозных препаратов, которые применяются в лечении БП. Эти препараты дают побочные эффекты, вызывая нейротоксичность, при этом химические агенты, т. е. кислородные радикалы, оказывают неблагоприятное воздействие на структуру или функцию центральной или периферической нервной системы.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; нейротоксичность; лекарственно-индуцированная нейротоксичность; побочные эффекты; кислородные радикалы

Для цитирования: Сирица Н. Я. Нейротоксичность в лечении болезни Паркинсона. *Качественная клиническая практика*. 2023;(2):85–90. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-2-85-90>

Поступила: 27 июня 2023 г. **Принята:** 27 июня 2023 г. **Опубликована:** 30 июня 2023 г.

Neurotoxicity in the treatment of Parkinson's disease

© Nikolay Ya. Siritsa

FSBEI HE A. I. Yevdokimov MSMSU MOH Russia, Moscow, Russian Federation

Abstract. Currently, there is no neuroprotective therapy for the treatment of Parkinson's disease (PD), which would slow down the progression of the pathological process and prevent the development of the neurodegenerative process. The applied symptomatic therapy does not give a positive effect. In this paper, an overview of antiparkinsonian medications that are used in the treatment of PD is made. These drugs give side effects, causing neurotoxicity, while chemical agents, i.e. oxygen radicals have an adverse effect on the structure or function of the central or peripheral nervous system.

Keywords: Parkinson's disease; neurotoxicity; drug-induced neurotoxicity; side effects; oxygen radicals

For citation: Siritsa NYa. Neurotoxicity in the treatment of Parkinson's disease. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2023;(2):85–90. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-2-85-90>

Received: June 27, 2023. **Accepted:** June 27, 2023. **Published:** June 30, 2023

Лечение болезни Паркинсона медикаментозными средствами / Treatment of Parkinson's disease with medications

Проявления болезни Паркинсона (БП) были описаны за несколько тысячелетий до опубликования в 1817 году Джеймсом Паркинсоном «Эссе о дрожательном параличе» [1]. В нём он описал шестерых больных людей, подробно остановившись на таких характерных симптомах заболевания, как тремор покоя, патологическая походка и постуральная неустойчивость, мышечная ригидность и другие. Также он оценил их динамику при прогрессировании заболевания [1, 2]. Работа оставалась незамеченной в течение 40 лет после опубликования [2]. Классические исследования неврологов Говерса У., Вильсона С., Эрба В. и Шарко Ж. в 1868–1881 годах позволили выделить БП как самостоятельное заболевание. По предложению знаменитого французского невролога Шарко заболевание получило имя британского невролога Паркинсона, чей труд не был должным образом оценён при жизни [1].

После определения БП как самостоятельного заболевания возник вопрос о том, поражение каких структур приводит к его симптомам. Французский невролог Эдуард Бриссо в конце XIX столетия предположил, что за развитие заболевания ответственны субталамическое ядро и ножки мозга (отдел среднего мозга) [1]. В 1912 году Фредерик Леви обнаружил специфические клеточные включения в клетках ствола мозга, характерные для БП, впоследствии названные тельцами Леви [1].

В 1919 году русский невролог Третьяков К. Н. определил, что основные патологические изменения при заболевании возникают в чёрной субстанции [3]. Предположения Третьякова К. Н. не признавались медицинским сообществом до их подтверждения немецким патологоанатомом Рольфом Хасспе-ром в 1948 году [1, 4].

Биохимические изменения, которые лежат в основе заболевания, стали изучать в 1950-х годах. За исследование нейротрансмиттера дофамина, играющего важную роль в развитии заболевания,

шведский фармаколог Арвид Карлссон получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине в 2000 году [5]. Состав телец Леви был расшифрован в 1997 году [6].

Вместе с исследованиями природы заболевания развивались методы его лечения. Неврологи конца XIX — начала XX столетия отмечали положительный эффект алкалоидов группы атропина белладонны. В 1939 году была предпринята попытка хирургического лечения — деструкция базальных ганглиев. Эти методы были усовершенствованы за последующие 20 лет [7]. До внедрения в клиническую практику леводопы, антихолинергические препараты и хирургическое разрушение базальных ядер оставались методами лечения болезни Паркинсона [5, 8].

В конце 1980 годов стимуляция глубинных структур мозга электрическими импульсами была признана возможным методом лечения заболевания [9].

Произведён обзор основных, применяемых в настоящее время, противопаркинсонических медикаментозных средств, рекомендованных экспертами при лечении БП, как на ранних, так и на поздних стадиях. БП является нейродегенеративной патологией, в этой связи важно знать побочные эффекты применяющихся медикаментозных средств, влияющих на центральную нервную систему (ЦНС). Рассмотрены следующие медикаментозные средства, применяемые в настоящее время: леводопы, агонисты дофаминовых рецепторов (АДР), ингибиторы МАО типа В, амантадин, холинолитики.

Таблица

Обзор противопаркинсонических препаратов, побочных эффектов при терапии на ранних и поздних стадиях болезни Паркинсона

Table

Review of antiparkinsonian drugs, side effects in therapy in the early and late stages of Parkinson's disease

Препараты	Побочные эффекты
Препараты, содержащие леводопу	— Бессонница (инсомния). — Расстройство сна. — Головокружение. — Параноидальные состояния или параноидальный психоз. — Гипомания. — Эйфория или восторг, положительно окрашенный аффект или эмоция. — Депрессия, психическое расстройство, основными признаками которого являются сниженное настроение и снижение или утрата способности получать удовольствие и др. — Деменция — приобретённое слабоумие, стойкое снижение познавательной деятельности с утратой в той или иной степени ранее усвоенных знаний и практических навыков и затруднением или невозможностью приобретения новых. — Атаксия — нарушение согласованности движений различных мышц при условии отсутствия мышечной слабости, одного из часто наблюдаемых расстройств моторики. — Спазм (судороги) — непроизвольное судорожное сокращение мышц, обычно сопровождаемое резкой и ноющей болью. — Спастическая кривошея. Цервикальная дистония — дистоническое заболевание, вид кривошеи, в которой неправильное положение головы вызвано патологическим напряжением шеи. — Дискинезия — при длительной терапии препаратами леводопы у подавляющего большинства пациентов с БП развиваются колебания эффекта (моторные флуктуации) и избыточные, насильственные движения (дискинезии). На поздних стадиях БП побочные эффекты возникают из-за использования леводопы. В их числе непроизвольные мышечные сокращения (дискинезии), болезненные судороги в ногах и сокращённое время реакции на каждую дозу препарата. — Хореоформные неконтролируемые движения (гиперкинезы) — характеризуются непроизвольными быстрыми, размахистыми, неритмичными движениями, возникающими в различных частях тела, они преимущественно выражены в мышцах шеи, головы, лицевой мускулатуры и в верхних отделах плечевого пояса. — Хорея — неврологический синдром, характеризующийся беспорядочными отрывистыми, нерегулярными движениями, напоминающими танец. — Дистонические расстройства — врождённые или приобретённые нарушения, выражающиеся в непроизвольных, неконтролируемых мышечных сокращениях (тиках, судорогах, спазмах) тех или иных групп мышц человека

Препараты	Побочные эффекты
Агонисты дофаминовых рецепторов (АДР)	
Бромокриптин	Тошнота, рвота, головокружение, ортостатическая гипотензия, инфаркт миокарда, инсульт, запор, сонливость, головная боль, психомоторное возбуждение, галлюцинации, психозы, дискинезия, снижение остроты зрения, сухость во рту (кариес, болезни пародонта, орокандидоз, дискомфорт, заложенность носа, аллергические реакции, заложенность носа, кожная сыпь, судороги в икроножных мышцах, синдром Рейно), при лечении высокими дозами (паркинсонизм) — спутанность сознания, выделение спинномозговой жидкости из носовых ходов, обморочные состояния, пептическая язва, желудочно-кишечное кровотечение (чёрный кал, кровь в рвотных массах), ретроперитонеальный фиброз (боль в животе, снижение аппетита, боль в спине, тошнота, рвота, слабость, учащённое мочеиспускание)
Каберголин	— ЖКТ: тошнота, запор, сухость во рту, частные раздражения желудка, рвота, диспепсия. — Психические расстройства и центральная нервная система (ЦНС): нарушения сна (сонливость, бессонница), головокружение, депрессия, дискинезия, галлюцинации. — Сердечно-сосудистые расстройства, артериальная гипотензия, периферические отёки, неспецифические отёки, аритмии, учащённое сердцебиение, стенокардия, а также гематологические побочные эффекты, повышение уровня печёночных ферментов, сывороточного креатинина. Плевриты, экссудативные заболевания плевры, фиброз лёгких, перикардиты. — Пороки клапанов сердца: возникновение клапанной болезни сердца. Каберголин не одобрен для лечения БП в США. В двух исследованиях, опубликованных в медицинском журнале Новой Англии 4 января 2007 года, каберголин, наряду с перголидом, был причастен к возникновению клапанной болезни сердца. В результате этого FDA удалило перголид с рынка США 29 марта 2007 года
Прамипексол	— Головная боль. — Периферические отёки. — Гипералгезия (боли в теле). — Тошнота и рвота. — Седативный эффект и сонливость. — Снижение аппетита и последующая потеря массы тела. — Ортостатическая гипотензия, приводящая к головокружению и возможному обмороку (особенно при вставании). — Бессонница. — Галлюцинации (видение, слышание, обоняние, дегустация или ощущение того, чего нет), амнезия и спутанность сознания. — Подёргивания, скручивания или другие необычные движения тела. — Необычная усталость или слабость. — Импульсивно-компульсивное поведение (прамипексол и связанные с ним препараты, агонисты дофамина, такие как ропинирол, могут вызвать расстройства импульсивно-компульсивного спектра [10], такие как компульсивные азартные игры, пьянство, гиперсексуальность и переедание, даже у людей без какой-либо предшествующей истории такого поведения). — Усиление дозы, особенно при использовании для лечения синдрома беспокойных ног (СБН), длительное лечение прамипексолом приводит к усилению действия препарата, что является ятрогенным ухудшением без симптомов СБН после лечения дофаминергическими средствами [10] и может включать более раннее появление симптомов в течение дня или общее усиление симптомов
Апоморфин	Коллапс, зрительные галлюцинации, слюнотечение, слезотечение, слабость, головокружение, судороги, рвота, запоры, тошнота

Препараты	Побочные эффекты
Ингибиторы МАО-В	
Разагилин	— Тяжёлая гипертензия или гипотензия. — Вызывает сонливость, у некоторых людей ухудшает двигательный контроль. — Может вызвать галлюцинации и психотическое поведение. — Вызывает расстройство контроля импульсов. — Повышает риск развития меланомы. — При отмене вызывает высокую температуру или спутанность сознания [1]. — При самостоятельном приёме препарата включает гриппоподобные симптомы, боль в суставах, депрессию, расстройство желудка, головную боль, головокружение и бессонницу. — При приёме с L-допой побочные эффекты включают проблемы с движением, случайные травмы, внезапное падение артериального давления, боль в суставах и отёк, сухость во рту, сыпь, ненормальные сны и проблемы с пищеварением, включая рвоту и потерю аппетита, потерю веса, боли в животе, тошноту, запор. — При приёме с препаратами от БП, отличными от L-допы, побочные эффекты включают периферические отёки, падение, боль в суставах, кашель и бессонницу
Селегилин	Побочные эффекты таблетированной формы в сочетании с леводопой включают тошноту, галлюцинации, спутанность сознания, депрессию, потерю равновесия, бессонницу, усиление непроизвольных движений, возбуждение, замедление или нарушение сердечного ритма, бред, гипертонию, новую или усиленную стенокардию и обморок. Основные побочные эффекты пластыря от депрессии включают реакцию в месте применения, бессонницу, диарею и боль в горле, риск самоубийства [10] (антидепрессанты с 2007 года)
Амантадин	Побочные эффекты включают сонливость, особенно во время вождения, падение и головокружение. Пациентам, принимающим амантадин, следует избегать комбинации с другими препаратами, угнетающими ЦНС, такими как алкоголь. Чрезмерное употребление алкоголя может усилить воздействие на ЦНС, такое как головокружение, спутанность сознания и предобморочное состояние. Редкие тяжёлые побочные эффекты включают злокачественный нейролептический синдром, депрессию, судороги, психоз и суицидальные мысли. Это также было связано с расторможенными действиями (азартные игры, сексуальная активность, траты денег, другие пристрастия) и снижением контроля над компульсиями
М- и Н-холинолитики	Сухость во рту, задержка мочи, ухудшение зрения, запор, сонливость, спутанность сознания, бред, нарушение памяти, снижение потоотделения и др.

Таким образом, произведённый обзор противопаркинсонических медикаментозных средств показал, что побочные эффекты этих средств негативно влияют на ЦНС. Они являются нейротоксичным агентом, который образует кислородные радикалы в головном мозге, увеличивая его окислительный стресс, оказывая неблагоприятное воздействие на структуру или функцию центральной или периферической нервной системы, изменяя её нормальную активность, вызывая необратимое повреждение нервной ткани.

В лечении леводопой при БП имеет место воздействие неконтролируемых лекарственных доз (от 100 мг до 2000 мг), которые могут вызвать извращённый фармакотерапевтический эффект, приближая лечение больного к летальному исходу.

Нейротоксичность / Neurotoxicity

Нейротоксичность препаратов — это форма токсичности, при которой химический агент оказывает неблагоприятное воздействие на структуру или функцию центральной или периферической нервной системы [11] — возникает, когда воздействие вещества — в частности, нейротоксина или нейротоксиканта — изменяет нормальную активность нервной системы, таким образом, что вызывает необратимое повреждение нервной ткани [11]. Это может в конечном итоге нарушить или даже убить нейроны, которые представляют собой клетки, передающие и обрабатывающие сигналы в мозге и других частях нервной системы. Нейротоксичность может быть результатом некоторых медикаментозных

методов лечения. Симптомы могут появляться сразу после воздействия или быть отсроченными. Они могут включать слабость или онемение конечностей, потерю памяти, зрения, интеллекта, неконтролируемое обсессивное и компульсивное поведение, бред, головную боль, когнитивные и поведенческие проблемы и сексуальную дисфункцию.

Нейротоксичным агентом при БП являются кислородные агенты, которые образуют кислородные радикалы в головном мозге, что достигается путём синтазы оксида азота [NOS]. Эта реакция возникает как ответ на увеличение концентрации Ca^{2+} внутри клетки мозга. Это взаимодействие между Ca^{2+} и NOS приводит к образованию кофактора тетрагидриоптерина (BH_4), который затем перемещается из плазматической мембраны в цитоплазму. На заключительном этапе NOS дефосфолируется с образованием оксида азота (NO), который накапливается в мозге, увеличивая его окислительный стресс. Существует несколько активных форм кислорода (АФК), включая супероксид, перекись водорода и гидроксил, все из которых приводят к нейротоксичности. Естественно, организм использует защитный механизм для уменьшения фатального воздействия активных форм, путём использования определённых ферментов для расщепления АФК на маленькие безвредные молекулы простого кислорода и воды. Однако этот распад АФК не является полностью эффективным. Некоторые реактивные остатки остаются в мозге для накопления нейротоксичности и гибели клеток. Мозг более уязвим к окислительному стрессу, чем другие органы, из-за его низкой окислительной способности. Поскольку нейроны характеризуются как постмитотические клетки, что означает, что они живут с накопленными повреждениями на протяжении многих лет, накопление АФК старит нейроны, что приводит к ускорению нейродегенеративных процессов и в конечном счёте к прогрессированию болезни Паркинсона. Дофаминергическая нейротоксичность — эндогенно вырабатываемый аутоксичный метаболит дофамина, 3,4-дигидроксифенилацетальдегид (ДОПАЛ), является мощным индуктором запрограммированной клеточной гибели (апоптоза) в дофаминергических нейронах [11]. ДОПАЛ может играть важную роль в патологии БП [12, 13].

Лекарственно-индуцированная нейротоксичность вырабатывается некоторыми лекарственными средствами, наиболее известные из которых — пестицид и метаболит MPP⁺ (1-метил-4-фенилпирдин), могут вызывать болезнь Паркинсона, разрушая дофаминергические нейроны в чёрной субстанции

[14]. MPP⁺ взаимодействует с цепью переноса электронов в митохондриях с образованием активных форм кислорода, которые вызывают общее окислительное повреждение и в конечном счёте гибель клеток [15, 16]. MPP⁺ вырабатывается моноаминоксидазой В в виде метаболита МРТР (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина), и его токсичность особенно значима для дофаминергических нейронов из-за транспортёра в тех клетках, которые доставляют его в цитоплазму [15]. Нейротоксичность MPP⁺ была впервые исследована после того, как МРТР был получен в качестве загрязняющего вещества в петидине, синтезирован аспирантом-химиком, который ввёл заражённый препарат и в течение нескольких недель развил явную болезнь Паркинсона. В настоящее время соединение используется для индуцирования заболевания у подопытных животных [14, 17].

Прогноз зависит от продолжительности и степени воздействия и тяжести неврологического повреждения. При БП воздействие нейротоксинов или нейротоксикантов усугубляет патологический процесс, приводя к тяжёлым неврологическим синдромам.

При анализе причин смерти у больных болезнью Паркинсона, основными факторами, которые влияют на смертность при БП, являются тяжесть заболевания, наличие деменции, пневмонии, уросепсиса и других инфекционных осложнений, сердечно-сосудистых заболеваний, электролитных расстройств и связанных с ними осложнений, эндокринных заболеваний и нарушения обмена веществ в виде декомпенсации сахарного диабета и своевременно не выявленных гипогликемических состояний, онкологических заболеваний, церебральных инсультов, инфарктов миокарда, кровоизлияний в мозг. Анализ причин смерти может способствовать улучшению оказания медицинской помощи, включая паллиативную и современную систему диспансерного наблюдения, следует указать, что в большинстве случаев причиной смерти у больных БП являются также осложнения основного заболевания с развитием обездвиженности или сопутствующие заболевания.

Большую негативную роль играют противопаркинсонические препараты, которые имеют побочные эффекты в виде нейротоксина, который изменяет нормальную активность нервной системы таким образом, что вызывает необратимое повреждение нервной системы, разрушает и даже убивает нейроны и как результат приводит к нейродегенеративной патологии, которая является важным звеном летального исхода больных.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сирица Николай Яковлевич

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава
России, Москва, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Siritsa Nikolay Ya.

FSBEI HE A. I. Yevdokimov MSMSU MOH Russia, Moscow,
Russian Federation

Список литературы / References

1. https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B7%D0%BD%D1%8C_%D0%9F%D0%B0%D1%80%D0%BA%D0%B8%D0%BD%D1%81%D0%BE%D0%BD%D0%B0.
2. Louis ED. The shaking palsy, the first forty-five years: a journey through the British literature. *Mov. Disord.* 1997 Nov;12(6):1068–72. doi: 10.1002/mds.870120638
3. Lees AJ, Selikhova M, Andrade LA, Duyckaerts C. The black stuff and Konstantin Nikolaevich Tretiakoff. *Mov. Disord.* 2008 Apr 30;23(6):777–83. doi: 10.1002/mds.21855
4. Parent M, Parent A. Substantia nigra and Parkinson's disease: a brief history of their long and intimate relationship. *Can. J. Neurol. Sci.* 2010 May;37(3):313–9. doi: 10.1017/s0317167100010209
5. Fahn S. The history of dopamine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2008;23 Suppl 3:S497–508. doi: 10.1002/mds.22028
6. Schulz-Schaeffer WJ. The synaptic pathology of alpha-synuclein aggregation in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Acta Neuropathol.* 2010 Aug;120(2):131–43. doi: 10.1007/s00401-010-0711-0
7. Lanska DJ. Chapter 33: the history of movement disorders. *Handb. Clin. Neurol.* 2010;95:501–46. doi: 10.1016/S0072-9752(08)02133-7
8. Hornykiewicz O. L-DOPA: from a biologically inactive amino acid to a successful therapeutic agent. *Amino Acids.* 2002;23(1-3):65–70. doi: 10.1007/s00726-001-0111-9
9. Coffey RJ. Deep brain stimulation devices: a brief technical history and review. *Artif. Organs.* 2009 Mar;33(3):208–20. doi: 10.1111/j.1525-1594.2008.00620.x
10. <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%B3%D0%B8%D0%BB%D0%B8%D0%BD>.
11. <https://en.wikipedia.org/wiki/Neurotoxicity>.
12. Goldstein DS, Sullivan P, Holmes C, Miller GW, Alter S, Strong R, Mash DC, Kopin IJ, Sharabi Y. Determinants of buildup of the toxic dopamine metabolite DOPAL in Parkinson's disease. *J. Neurochem.* 2013 Sep;126(5):591–603. doi: 10.1111/jnc.12345
13. Masato A, Plotegher N, Boassa D, Bubacco L. Impaired dopamine metabolism in Parkinson's disease pathogenesis. *Mol. Neurodegener.* 2019 Aug 20;14(1):35. doi: 10.1186/s13024-019-0332-6
14. Stewart A. Factor, William J. Weiner. Parkinson's Disease: Diagnosis and Clinical Management. Demos Medical Publishing, 2007.
15. The Case of the Frozen Addicts: Case studies / James William Langston, Jon Palfreman. Pantheon Books, 1995. 309 p.
16. Jackson-Lewis V, Przedborski S. Protocol for the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Nat. Protoc.* 2007;2(1):141–51. doi: 10.1038/nprot.2006.342
17. Stanley Fahn. The Case of the Frozen Addicts: How the solution of an extraordinary medical mystery spawned a revolution in the understanding and treatment of Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335:2002–3. doi: 10.1056/NEJM199612263352618/