

**ИСТОРИЯ ДЕПРЕНИЛА - ПЕРВОГО СЕЛЕКТИВНОГО ИНГИБИТОРА
МОНОАМИНОКСИДАЗЫ ТИПА В**

ДЖ. КНОЛЛ

Кафедра фармакологии Семмельвейского медицинского университета, Будапешт, Венгрия
(Department of Pharmacology, Semmelweis University of Medicine, Budapest P.O.B. 370, H-1445,
Hungary)

(-)Депренил (Selegiline, Jumex, Eldepryl, Movergan) - соединение структурно родственное фенилэтиламину (PEA) - является препаратом с уникальным фармакологическим спектром.

PEA и его производные продолжительного действия - амфетамины, являются стимуляторами смешанного действия симпатической системы в мозге. Прежде всего они увеличивают генерируемое распространением нервного импульса высвобождение катехоламинов (catecholamine activity enhancer, CAE, effect) и в более высоких концентрациях вытесняют катехоламины (катехоламин-высвобождающий эффект). (-)Депренил - клинически используемое первое CAE вещество в клиническом использовании, лишенное катехоламин-высвобождающего свойства.

(-)Депренил - мощный, селективный избирательный ингибитор моноаминоксидазы типа В, фермента, преобладающего в глии мозга. Его активность значительно возрастает с возрастом.

(-)Депренил - первый описанный в литературе, селективный ингибитор MAO В, стал универсально используемым исследовательским инструментом для избирательного торможения MAO В и единственным селективным ингибитором MAO В, широко применяемым в клинике.

В отличие от ингибиторов MAO, сильно потенцирующих катехоламин-высвобождающий эффект тирамина, (-)депренил тормозит его. Этот препарат свободен от "сырного эффекта", что делает его безопасным лекарством. Из-за отсутствия катехоламин-высвобождающего свойства (-)депренил свободен от амфетамин-подобной зависимости.

Ключевые слова: (-)депренил, селективный ингибитор MAO-B, увеличивающее катехоламиновую активность вещество, нейропротекция, дофаминергическая система

(-)Депренил, разработанный нами в начале 60х (Knoll e.a.,1965), является специфическим стимулятором катехоламинергической системы в мозге (см. Knoll 1992a, b, c, 1993a, b, c, 1994, 1995). Он обладает уникальным, сложным фармакологическим спектром, один компонент которого - селективное торможение моноаминоксидазы типа В (MAO-B), -сделал это вещество известным всему миру в 70х годах. Это вещество является исключительно удачной химической модификацией эндогенного амина фенилэтиламина (phenylethylamine, PEA), присутствующего в организме млекопитающих, включая мозг, и физиологическое значение которого все еще неясно.

Впервые PEA изолировали Colombo и Spica в 1875 из гниющего мяса. В 1964 Nakajima e.a. обнаружили PEA в тканях млекопитающих, обработанных ингибитором MAO. В 1968 Fischer e.a. впервые идентифицировали это соединение в качестве нормального метаболита в мозге и моче крыс и людей. Поскольку PEA образуется при декарбоксилировании фенилаланина, он непрерывно продуцируется в центральной нервной системе и также на периферии, откуда он легко проникает в мозг. В настоящее время все согласны с механизмом действия PEA, предложенным Burn and Rand 1958, согласно которому под действием PEA происходит стехиометрическое вытеснение катехоламинов из участков хранения в синаптических великулах или из экстравезикулярных участков

связывания. Однако, с учетом результатов последних исследований (-)депренила (Knoll e.a., 1996a), мы пришли к выводу, что РЕА - стимулянт симпатической системы мозга смешанного действия; прежде всего он увеличивает распространение импульса, генерируемого высвобождением катехоламинов (catecholamine activity enhancer, САЕ-эффект) и при более высокой концентрации вытесняет катехоламины (catecholamine releasing effect) (Knoll e.a., 1996b).

РЕА - вещество короткого действия, которое быстро метаболизируется МАО-В. Присоединение метильной группы к α -углеродному атому РЕА, т.е. синтез β -фенил-изопропиламина (амфетамина), приводит к образованию мощного стимулятора центральной нервной системы продолжительного действия. Хотя амфетамин был синтезирован Edeleano в 1887 и впервые исследован Barger and Dale в 1910, его особую психостимулирующую активность открыл Alles только в 1927 (цит. по Prinzmetal and Bloomberg, 1935), и это до сих пор остается одним из наиболее важных открытий в истории психофармакологии.

РЕА, амфетамин и метамфетамин являются САЕ-веществами и веществами, вытесняющими катехоламины. (-) Депренил - первое САЕ вещество, используемое в клинике, которое лишено катехоламин-вытесняющего свойства (Knoll e.a., 1996a). Критическое различие в эффекте РЕА, амфетамина и (-)депренила на норадренергическую передачу легко определимо при измерении у анестезированных кошек вызванных препаратом изменений в тоне мигательной перепонки (Knoll e.a., 1992a). Из-за высвобождения норадреналина внутривенное введение 0,5-5 мг/кг РЕА, амфетамина или метамфетамина сокращают мигательную перепонку дозо-зависимым способом. Вызванное РЕА сокращение продолжается всего несколько минут; вызванное амфетамином сокращение может сохраняться часами. Депренил, являющийся свободным от норадреналин освобождающего свойства в пределах разумного диапазона дозы (0,25-5 мг/кг), не изменяет тонуса гладкой мышцы.

РАЗРАБОТКИ, ПРОЛИВАЮЩИЕ СВЕТ НА УНИКАЛЬНЫЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ СПЕКТР (-) ДЕПРЕНИЛА.

(-)Депренил - производное (-)метамфетамина, свободное от катехоламин-высвобождающего свойства. В нашей первой статье по Е-250 (впоследствии названным депренилом), мы показали, что это вещество не потенцирует, но ингибирует эффект амфетамина на кровяное давление кошек, указывая на отсутствие норадреналин-высвобождающего эффекта (Knoll e.a. 1965).

Мы выбрали депренил в качестве вещества сравнения для дальнейшей работы в конце 1963. В том году, Blackwell пришел к выводу, что торможение метаболизма тирамина в пищевых продуктах, например в сыре, ведет к серьезным, иногда фатальным гипертензивным реакциям, часто наблюдаемым у пациентов, которым вводили ингибиторы МАО (Blackwell, 1963). Это был "сырный эффект", бросивший тень на ингибиторы МАО - первое эффективное семейство антидепрессантов, которые после внедрения в середине пятидесятых годов достигли повторного успеха.

Ингибитор МАО, который в отличие от других не потенцирует, но тормозит эффект катехоламин-высвобождающего агента был действительной новинкой. Мы проанализировали уникальное поведение депренила более подробно. В 1967-68 годах было доказано, что (-)депренил, несмотря на мощное ингибирование МАО, тормозил норадреналин - высвобождающий эффект тирамина в изолированных органах (использовали мигательную перепонку кошки и семявыносящий проток крысы (Knoll e.a. 1968). Мы подчеркнули практическую важность специфического поведения нашего соединения и закончили резюме статьи следующим образом: "Хотя так называемая сырная реакция,

(клинические симптомы, подобные пароксизму, вызванному феохромоцитомой), после потребления сыра вызывается тирамин-потенцирующим действием ингибиторов МАО, это тирамин ингибирующее свойство E-250 может быть высоко ценным для терапии человека". Предложение, однако, не нашло ответа. Мы можем говорить ретроспективно, что было большой ошибкой упустить в то время эту возможность.

Уже в 1965 Varga исследовал последствия параллельного введения депренила с тирамином и нашел, что депренил не потенцировал эффект тирамина у пациентов, но он не опубликовал свои результаты. Мы процитировали эти данные как персональное сообщение в нашей статье, описывающей что, депренил - ингибитор МАО, противодействующий эффекту тирамина (Knoll e.a., 1968). Merton Sandler, организовав десятью годами позднее детальное исследование, которое доказало, что в соответствии с результатами наших экспериментов на животных и с ранним, неопубликованным клиническим наблюдением Varga (1965), (-)депренил действительно свободен от "сырного эффекта" у человека (Elsworth e.a. 1978). Данные о том, что (-)депренил является ингибитором МАО, свободным "сырного эффекта", позволили впервые применить его при болезни Паркинсона.

В 1960 Hornykiewicz в Вене обнаружил удивительный дефицит дофамина в стриатуме пациентов, умерших от болезни Паркинсона (Ehringer и Hornykiewicz, 1960). Birkmayer и Hornykiewicz (1961) продемонстрировали драматический эффект замены дофамина у паркинсонических больных, при лечении препаратом леводопа - предшественником дофамина, который проникает через гемато-энцефалический барьер. Уже в 1962 они пробовали уменьшать побочные эффекты леводопа параллельным введением ингибитора МАО. Однако, попытка достичь уменьшения дозировки леводопа оказалась неудачной из-за потенциации катехоламин-высвобождающего эффекта этого препарата ингибиторами МАО (Birkmayer и Hornykiewicz, 1962). Безопасность (-)депренила побудила Birkmayer в 1975 комбинировать леводопа с (-)депренилом. Это испытание было успешным. Статья Birkmayer e.a., опубликованная в журнале Lancet в 1977, открыла ряд сотен клинических исследований по (-) депренилу, который теперь зарегистрирован в 51 странах.

В начале 60-х годов в ходе исследований взаимосвязи структура-активность мы синтезировали большое количество новых производных метамфетамина, но было найдено только 6 структур которые, подобно (-)депренилу, не вытесняли катехоламины из их депо. Как было показано в наших более ранних исследованиях, достаточно убрать метильную группу у α -углеродного атома в (-)депрениле (TZ-650), чтобы снова получить вещество, обладающее мощным катехоламин-высвобождающим действием (Knoll, 1979). Неспособность (-)депренила освобождать катехоламины делает этот препарат свободным от "сырного эффекта" (Knoll 1983) и свободным от "амфетаминоподобный" зависимости (Yasar e.a., 1993).

(-)Депренил, избирательный ингибитор МАО-B. (-)Метамфетамин - "родитель"
(-)депренила, является очень слабым, неспецифическим, обратимым ингибитором МАО, в то время как (-)депренил - селективный, высоко мощный, необратимый ингибитор МАО-B (Knoll и Magyar, 1972).

Разработка паргилина (Taylor, 1960) показала, что присоединение пропаргильной группы к азоту бензиламина приводит к образованию очень мощного необратимого ингибитора МАО. В нашем исследовании взаимоотношения структура-активность в начале 60-х, мы присоединили пропаргильную группу к азоту в метамфетамине, чтобы обеспечить новые молекулы МАО-ингибиторным свойством. Конечная цель нашего исследования состояла в том, чтобы выбрать для дальнейшей разработки вещество с новым спектром, обладающее и амфетаминоподобным психостимулирующим эффектом и

психоэнергетическим эффектом, характерным для мощных ингибиторов МАО (Knoll e.a. 1965, p1).

Первое клиническое испытание депренила при депрессии с обнадеживающими результатами выполнил в Будапеште Varga уже 1964-65. Это исследование было указано в первой статье по депренилу как персональное сообщение (Knoll e.a. 1965). Предварительные результаты были представлены Varga на совещании в 1965 в Будапеште и изданы в томе материалов этого совещания (Varga, 1965); результаты этого исследования было опубликованы Varga и Tringer в 1967 и повторены с (-)депренилом Tringer e.a. в 1971. Антидепрессивный эффект (-)депренила был сначала подтвержден Mann and Gerson (1982). (-)Депренил как мощный ингибитор МАО, свободный от "сырного эффекта", в конце 60-х имел шанс быть представленным в качестве антидепрессанта нового профиля. Chinoi, к сожалению, не сумел это распознать и (-)депренил нигде и никогда не был зарегистрирован в качестве антидепрессанта.

Вторая новизна в фармакологическом спектре (-)депренила, сделавшим препарат уникальным, было открытие, селективного ингибирования МАО-В (см. первые обзоры по (-)депренилу: Knoll, 1976, 1978a, b, 1980).

В 1968 Johnston описал новый ингибитор МАО, MB-9302, впоследствии названный хлоргилином, и показал, что это вещество преимущественно тормозит дезаминирование серотонина. Он предложил существование двух форм МАО. Один, тип А, высоко чувствительный к MB 9302 и другой - тип В, относительно нечувствительный к этому веществу (Johnston, 1968). Дальнейшее исследование с хлоргилином (Hall e.a., 1969) показало что для заключительной проверки и детализации картирования двух форм МАО *in vivo* необходим высокоселективный ингибитор МАО-В. В 1970 нам посчастливилось обнаружить, что наше собственное вещество (-)депренил - высокоселективный столь необходимый ингибитор МАО-В (Knoll и Magyar, 1972). (-)Депренил до сих пор используется как вещество сравнения для анализа МАО-В, и наша статья десятью годами позже, 15 января, 1982, была признана "классикой цитирования" (citation classic). Поскольку (-)депренил всегда использовался прежде всего как селективный ингибитор МАО-В в экспериментальных исследованиях, то и клиническое применение у больных паркинсонизмом также было первоначально основано на этом эффекте. Неудивительно, что до сих пор полагают, что этот препарат, действует прежде всего как селективный ингибитор МАО-В, хотя, в свете новых результатов остается мало сомнений в том, что главный фармакологический эффект (-)депренила, ответственный за позитивный эффект этого лекарства при болезнях Паркинсона и Альцгеймера - недавно описанный САЕ-эффект (Knoll e.a., 1996a).

(-)Депренил - вещество, увеличивающее катехоламинергическую активность в мозге (a catecholaminergic activity enhancer (CAE) substance).

В 1994 мы показали, что многократное введение малой дозы (-)депренила увеличивает катехоламинергическую активность и и уменьшает серотонинергическую активность в мозге (Knoll и Miklya, 1994). Даже однократное введение очень малой дозы (-)депренила (пороговые дозы: 0,01 мг/кг для норадреналинергических нейронов и 0,025 мг/кг для дофаминергических нейронов) увеличивает активность катехоламинергических нейронов мозга крысы. В качестве САЕ вещества (-)депренил примерно в десять раз более эффективен чем (-)метамфетамин. В то время как (+)метамфетамин 3-5 раз сильнее высвобождал катехоламины чем (-)метамфетамин, последний был более мощное САЕ вещество. САЕ эффект (-)депренила не связан с ингибированием МАО-В, так как (-)1-фенил-2-пропиламинопентан ((-)PPAP), аналог (-)депренила, лишенный МАО-В ингибиторного действия (Knoll и e.a., 1992a), также как и (-)депренил увеличивал активность катехоламинергических нейронов в мозге (Knoll e.a. 1996a).

РЕА, тирамин и амфетамин подобно (-)депренилу и (-)РРАР, являются АЕ-веществами в мозге, но в отличие от двух последних они также высвобождают атехоламины в мозге и на периферии (Knoll e.a. 1996в).

Относительно механизма САЕ эффекта (-)депренила и (-)РРАР была сформулирована рабочая гипотеза (Knoll e.a., 1996а), что они осуществляют этот эффект через эндогенное АЕ вещество (или вещества). Механизмы действия РЕА и тирамина как эндогенных стимуляторов сопряжения потенциала действия и высвобождения нейротрансмиттера в атехоламинергических нейронах мозга могут быть следующими: (Knoll et al., 1996b): а) РЕА и тирамин - самостоятельные эндогенные стимуляторы; б) РЕА и тирамин действуют через известные до настоящего времени, мощные, эндогенные САЕ вещества, свободные от атехоламин-высвобождающего действия, или имитирующие их эффект посредством активации или мобилизации таких агентов. Выяснение этого вопроса уже исследуется экспериментально.

Разработки, ведущие к предположению, что профилактическая медикация (-)депренилом способствует устойчивости против возрастного снижения нигростриатной дофаминергической активности.

Возрастное снижение нигростриатной дофаминергической системы. Как известно нигростриатные дофаминергические нейроны - наиболее быстро стареющие нейроны человеческого мозга. После 45 лет содержание дофамина в хвостатом ядре человека уменьшается со скоростью примерно 15 % в десятилетие. Мы знаем, что признаки болезни Паркинсона появляются в том случае если содержание дофамина в хвостатом ядре снижается ниже 30 % нормального уровня.

Старение нигростриатных дофаминергических нейронов у человека и грызунов сходно (Rogers и e.a., 1985). Прямым биохимическим доказательством возрастного снижения нигростриатной дофаминергической функции у крыс является потеря стриатных D2-receptors в стареющем мозге крысы (Joseph e.a., 1978, Severson e.a., 1980, Thal e.a., 1980)

Сам дофамин мог бы играть главную роль в необычно сильных возрастных изменениях дофаминергической системы черной субстанции (см. обзоры: Knoll, 1985, 1986а, б, в). Восемьдесят процентов дофамина мозга находится именно здесь. Сложное окисление больших количеств дофа и дофамина в стриатуме, непрерывно производящее существенные количества токсических свободных радикалов и высоко реактивных хинонов, создает постоянную опасность для нигростриатных дофаминергических нейронов, которые должны мобилизовать естественные защитные меры против этих токсических метаболитов. Нейромеланин, который синтезируется в ходе полимеризации окислительных продуктов дофамина, с очевидной целью конечного удаления ненужных продуктов, является в черной субстанции (substantia nigra) видимым признаком успешной самозащиты нейронов против свободных радикалов и хинонов, возникающих в ходе метаболизма дофамина. Вялое удаление нейромеланина в черной субстанции человека (Graham, 1979) хорошо согласуется с той точкой зрения.

Последствия возрастных изменений в черной субстанции. Старение дофаминергической системы в мозге ответственно в первую очередь за существенное снижение мужской половой активности и также за менее выраженное, но тем не менее заметное возрастное снижение обучаемости. При исследовании мужчин оказалось, что половая активность была самой высокой, 2,1/в неделю в 30-34 года и прогрессивно уменьшилась с возрастом, снижаясь к 0,2/в неделю ($p < 0,001$) в группе 65-69-летних мужчин (Martin, 1977). Мы нашли по существу ту же самую тенденцию изменений в различных экспериментах у крыс-самцов (Knoll, 1988, Knoll и e.a., 1983, 1989).

Мы исследовали возрастное нарушение сексуального поведения у крыс-самцов, выбирая лучших индивидуумов из большой популяции, а копулятивную активность проверяли один раз в неделю в течение трех последовательных 36-недельных периодов. В группе 49 крыс среднее число $14,04 \pm 0,56$ эякуляций было показано в течение первого 36-недельного периода, которое снижалось к $2,47 \pm 0,23$ в течение третьего 36-недельного периода (Knoll e.a., 1994). Обучающая активность тех же самых крыс, проверенных трехмесячно в челночном ящике (shuttle box), значительно снижалось со временем. Общее количество обусловленных ответов избегания (conditioned avoidance response, CAR), показанное в течение первого 36-недельного периода было $78,45 \pm 3,11$ и снижалось до $50,67 \pm 2,99$ ($p < 0,001$) в течение третьего 36-недельного периода.

Рассматривая функциональные последствия возрастных изменений черной субстанции, можно допустить, что необходима безопасная и эффективная профилактическая медикация для предотвращения этих изменений.

(-)Депренил защищает нигростриатные дофаминергические нейроны против селективно действующих нейротоксинов. Доказательством нейротоксического эффекта у крыс, обработанных 6-гидроксидофамином (6-OHDA), является увеличенное высвобождение ацетилхолина в стриатуме. Мы показали, что введение (-)депренила предотвращает высвобождение ацетилхолина у крыс, обработанных 6-OHDA. Это было первое экспериментальное доказательство того, что (-)депренил защищает нигростриатные дофаминергические нейроны против селективного катехоламинергического нейротоксина (Knoll, 1978a, Harsing и e.a., 1979). В 1984 было показано, что (-)депренил защищает стриатум обезьян от действия избирательного нейротоксина стриатума - MPTP (Cohen и e.a., 1984). (-)Депренил обладает защитным эффектом против норадренергического токсина DSP-4 (Finnegan e.a., 1990) и также против MPP + (Vizuetе e.a., 1993, Wu e.a., 1993).

(-)Депренил облегчает скэвенджер-функцию в стриатуме. Исследования показавшие, что (-)депренил защищает нигростриатные дофаминергические нейроны от токсических эффектов 6-OHDA привели к предположению, что (-)депренил может увеличивать скэвенджер-функцию в этих нейронах (Knoll, 1987). Чтобы найти прямое доказательство этого, мы измерили активность SOD в стриатуме крысы. Как известно, этот фермент играет ключевую роль в детоксикации свободных радикалов, образующихся при автоокислении эндогенных метаболитов дофамина. Мы обнаружили, что ежедневное введение (-)депренила в течение трех недель, значительно увеличивало активность SOD в стриатуме у самцов и самок CFY крыс в зависимости от дозы. Вызванное (-)депренилом увеличение активности SOD в стриатуме CFY крыс, не было связано с ингибированием MAO, поскольку хлоргилин тормозил скорее чем увеличивал активность SOD в стриатуме (Knoll, 1988, 1990).

В общем (-)депренил прямо не влиял на активность SOD в мозге. При использовании мозжечка в качестве ткани сравнения, мы показали, что активность SOD в этой области статистически значимо не изменялась ни у обработанных (-)депренилом самцов, ни у самок. Из-за селективности этого эффекта в стриатной системе естественно предположить, что увеличение активности этого фермента - одно из неспецифических последствий CAE эффекта (-)депренила.

Наши данные о том, что введение (-)депренила повышает скэвенджер-функцию в стриатуме крыс были сначала подтверждены Carrillo e.a. (1991). Эти авторы также подтвердили, что эффект этого препарата был селективен для стриатума; (-)депренил не изменял активности SOD и каталазы в гиппокампе (Carrillo e.a. 1992).

Введение (-)депренила предотвращает возрастные морфологические изменения нейронах черной субстанции. Для морфологического доказательства вызванной депренилом защиты против старения нигростриатных дофаминергических нейронов нами разработан метод, использующий анализатор TV-изображения для сравнения различных морфологических параметров в черной субстанции молодых и старых крыс-самцов (Knoll et al., 1992).

Мы определили число, общую площадь, площадь одной гранулы и особенности плотности (sum and average of gray values and average gray value of one pigment granule) гранул меланина в нейронах черной субстанции в трехмесячных и трехлетних крыс-самцов. Число клеток в срезах идентичных областей было схожим у молодых и старых крыс. Было обнаружено статистически незначимое различие между двумя возрастными группами в пропорции нейроцитов с и без меланина: 773 (48,1%) с и 853 (51,8 %) без меланина у молодых крыс и 1219 (65,1%) с и 652 (34,8 %) без меланина у старых крыс. В пределах меланин-содержащих нейроцитов, однако, возрастные изменения в числе, области и особенности плотности гранул меланина были статистически высоко значимы. Большинство нейроцитов молодых крыс содержало многочисленные гранулы нейромеланина малого размера, в то время как у большинства нейроцитов старых крыс, определялось меньшее число гранул нейромеланина большего размера.

Статистически значимые возрастные различия, выявленные анализатором TV-изображения позволили нам проверить морфологическое влияние долгосрочного введения депренила на содержание нейромеланина в гранулах нейроцитов в черной субстанции. 18-месячное введение (-)депренила (0,25 мг/кг), который сохраняет нигростриатные дофаминергические нейроны на уровне увеличенной активности, и поддерживает увеличенную активность SOD и каталазы, полностью предотвращает возрастные морфологические изменения пигментных гранул нейроцитов черной субстанции, обеспечивая морфологическое доказательство того, что долговременное введение малой дозы депренила защищает нигростриатные дофаминергические нейроны (Knoll et al., 1992b).

Rinne et al. (1991) обнаружили, что у пациентов с болезнью Паркинсона, получавших депренил в сочетании с леводопой, число медиальных нигральных нейронов было больше, а число телец Lewy немногочисленнее, по сравнению с пациентами, получавшими только леводопу. Сопоставляя эти данные исследований на людях с результатами морфологических исследований на крысах уместно предположить, что введение (-)депренила замедляет ослабление и сдерживает гибель нигральных нейронов при болезни Паркинсона за счет эффекта увеличения дофаминергической активности (dopaminergic activity enhancer effect) этого лекарства.

Так называемые "нейропротекторный", "трофическое нейроспасение (trophic neurorescue)", "апоптоз-уменьшающий", и др. эффекты (-)депренила. Демонстрация доказательства двух эффектов (-)депренила, обозначенных различными терминами, было описано в последнее время во множестве статей (например, Yu et al., 1994, Knollema et al., 1995) и их число быстро возрастает. Эта линия исследований началась с обнаружения того, что малая доза (-)депренила увеличивает выживание нейронов черной субстанции после введения MPTP (Tatton et al., 1991). Та же самая группа авторов описала позже, что депренил увеличивает выживание клеток PC12 (Tatton et al., 1994) и аксотомированных периферических мотонейронов (Zhang et al., 1995). В этих исследованиях установлено, что 20-кратная доза была не более активна, чем малая доза, и более активным был (-)энантиомер. Это характерно для производных PEA, таких как (-)депренил, их CAE-эффект в мозге осуществляется в низкой концентрации, и мы нашли, что (-)энантиомер оказывает более сильное действие, (+) форма (Knoll et al., 1996a, b). Так как симпатическая регуляция является

вездесущей в организме млекопитающих, заманчиво предположить, что все до настоящего времени описанные эффекты низких доз (-)депренила обусловлены главным фармакологическим эффектом этого препарата - увеличенной симпатической активностью.

(-)Депренил при болезнях Паркинсона и Альцгеймера и его возможное использование в качестве профилактического агента у здоровых людей. Убедительное доказательство того, что эффекты (-)депренила на людях являются по существу подобием найденных в наших экспериментах на крысах, получено в клинических исследованиях. Birkmayer *et al.*, (1985) в долгосрочном исследовании обнаружили, что добавление (-)депренила к леводопа повышало надежды на выживание паркинсонических больных. Tetrad и Langston (1989) определили у 51 пациентов с недавно диагностированной болезнью Паркинсона среднее время, в течение которого пациенты не нуждались в леводопа. По сравнению с плацебо ($n=25$), медикация (-)депренилом ($n=26$) значительно увеличивала время, необходимое до начала использования леводопа. В DATATOR исследовании, проведенном группой по изучению болезни Паркинсона (Parkinson Study Group) (1989, 1993), проведен тот же самый анализ на 800 пациентах с недавно диагностированной болезнью, и было обнаружено, что группа леченных (-)депренилом больных ($n=399$), нуждалась в леводопа позднее, чем группа, использовавшая плацебо ($n=401$).

В 1988-89 мы показали, что введение (-)депренила значительно продлевает жизнь крыс (Knoll, 1988, Knoll *et al.*, 1989). Этот эффект (-)депренила был подтвержден другими авторами (Milgram *et al.*, 1990, Kitani *et al.*, 1992) и второй серией экспериментов, выполненных нами (Knoll *et al.*, 1994). Существует огромные технические трудности в способе доказательства того, что (-)депренил продлевает жизнь и человеку. Возрастное ухудшение стриатных механизмов, однако, продолжается, и любой точно определяемый его короткий сегмент достаточен для измерения скорости снижения системы. Сегмент этого континуума был измерен в DATATOR исследовании пациентов со свежедиagnosticированной болезнью паркинсона. Обычно, от момента постановки диагноза до появления потребности в леводопа проходит один год, что указывает на дальнейшее нарушение дофаминергической регуляции в стриатуме. Различие в скорости ухудшения нигростриатной дофаминергической системы между пациентами, использовавшими плацебо и (-)депренил, по данным двойного слепого контролируемого плацебо DATATOR исследования, выполненного группой по изучению болезни Паркинсона - превосходный пример, доказывающий, что (-)депренил действует на нигростриатные дофаминергические нейроны человека и крысы сходным образом.

Результаты DATATOR исследования находятся в хорошем соответствии с результатом нашего ретроспективного анализа (Birkmayer *et al.*, 1985), показавшим, что пациенты получавшие мадопар (Madopar) + (-)депренил ($n=564$) жили дольше, чем пациенты, получавшие только мадопар ($n=377$).

Введение (-)депренила также оказывает положительный эффект и в случае болезни Альцгеймера, о чем независимо друг от друга впервые сообщили Tariot *et al.* (1987) и Martini *et al.* (1987), and что вскоре было подтверждено в других работах (Piccinin *et al.*, 1990, Goad *et al.*, 1991, Mangoni *et al.*, 1991, *etc.*).

Мы полагаем, что наше раннее предложение, основанное на результатах исследований на животных (Knoll, 1981, 1982), использовать (-)депренил (10-15 мг в неделю) с 45-летнего возраста для замедления нормальной скорости снижения стриатной дофаминергической системы, теперь поддержано новыми экспериментами на животных и данными на человеке, накопленными в течение последнего десятилетия, особенно высоко значимым позитивным эффектом (-)депренила в самой первой стадии DATATOR исследования.

Существует реальный шанс, чтобы своевременно начать длительную профилактическую медикацию здорового населения безопасными, малыми дозами (-)депренила. Те у кого уже развилась болезнь Паркинсона или Альцгеймера уже, очевидно неизлечимы. Очевидно, что у пациента, у которого уже развилась, одна из наиболее серьезных возрастных неврологических болезней, ухудшение в мозге достигло определенного уровня, что существенно ограничивает интенсивность и продолжительность эффективности (-)депренила. Это ясно подтверждено существенным снижением в эффективности (-)депренила в более поздней стадии DATATOR исследования (Parkinson Study Group, 1996).

Недавнее изучение показало, что у самцов и самок крыс в состоянии покоя, высвобождение нейротрансмиттеров из катехоламинергических и серотонинергических нейронов мозга в период между отнятием и концом второго месяца жизни, то есть в течение критической стадии развития их жизни, был значительно выше чем до или после этого периода, сигнализируя о переходе от развивающейся (developmental) к возрастной (postdevelopmental) стадии жизни (Knoll и Miklya, 1995). Это исследование показывает, что безопасные и эффективные меры необходимы для поддержания катехоламинергической системы на более высоком уровне деятельности в течение всего возрастного (post-developmental) периода жизни ежедневным введением очень низких доз (-)депренила.

Рассматривая безопасность (-)депренила, соотношение выгоды и риска, мы можем только извлечь пользу, пытаясь спасти нашу стриатную дофаминергическую систему от естественного процесса старения, принимая профилактическую дозу (-)депренила 10-15 мг ежедневно после достижения полового созревания или, по крайней мере, с сорокапяти-летнего возраста, когда содержание дофамина в стриатуме начинает снижаться. В случае болезни Паркинсона или Альцгеймера желательно давать пациенту 10 мг (-)депренила ежедневно, независимо от любого другого вида медикаций, от самого начала заболевания и до самой смерти. Относительно болезни Паркинсона это предложение (Knoll, 1982) начиная с начала 90х уже принято при ведении болезни (Clough, 1991).

ЛИТЕРАТУРА

1. Barger G., Dale H.H.: J. Physiol. (Lond.) 1910; 41, 19-59
2. Birkmayer W., Hornykiewicz O.: Wien. Klin. Wochenschrift., 1961; 73, 787-788
3. Birkmayer W., Hornykiewicz O.: Arch. Psychiat. Nervenkrh., 1962; 203, 560-564
4. Birkmayer W., Riederer P., Ambrozi L., Youdim M.B.H.: Lancet, 1977, 1, 439-443
5. Birkmayer W., Knoll J., Riederer P., Youdim M.B.H., Hars V., Marton J.: J. Neural Transm., 1985; 64, 113-127
6. Blackwell B.: Lancet 1963, II, 849-851
7. Burn J.H., Rand M.J.: J. Physiol., (Lond.) 1958; 144, 314-336
8. Carrillo M.C., Kanai S., Nokubo M., Kitani K.: Life Sci., 1991; 48, 517-521
9. Carrillo M.C., Kanai S., Nokubo M., Ivy G.O., Sato Y., Kitani K.: Exp. Neurol., 1992; 116, 286-294
10. Clough C.G.: Parkinson's disease management. Lancet, 1991; 337, 1324-1327
11. Cohen G., Pasik P., Cohen B., Leist A., Mitileneou C., Yahr M.D.: Eur. J. Pharmacol., 1984; 106, 209-210
12. Colombo C., Spica P.: Gazz. Chim. Ital., 1875; 5, 124-125
13. Ehringer H., Hornykiewicz O.: Wien. Klin. Wochenschrift., 1960; 38, 1236-1239
14. Elsworth J.D., Glover V., Reynolds G.P., Sandler M., Less A. J., Phuapradit P., Shaw K.M., Stern G.M., Kumar P.: Psychopharmacology, 1978; 57, 33-38

15. *Finnegan K.T., Skratt J.J., Irvin I., DeLanney L.E., Langston J.W.*: Eur. J. Pharmacol., 1990; 184,119-126
16. *Fischer E., Heller B., Miry,A.H.*: Arzneimittel-Forschung, 1968; 18, 1486
17. *Graham D.G.*: Arch. Pathol. Lab. Med., 1979; 103, 359-362
18. *Goad D.L., Davis C.M., Leim P., Fuselier C.C., McCormack J.R., Olsen K.M. J.*: Clin.Psychiatry, 1991; 52, 342-345
19. *Hall D.W.R., Logan B.W., Parsons G.H.*: Biochem. Pharmacol., 1969; 18, 1447-1454
20. *Harsing R.G., Magyar K., Tekes K., Vizi E.S., Knoll J.*: Pol. J. Pharmacol. Pharm.,1979; 31, 297-307
21. *Johnston J.P.*: Biochem Pharmacol., 1968; 17, 1285-1297
22. *Joseph J.A., Berger R.E., Engel B.T.*: J. Gerontol., 1978; 33, 643-650
23. *Kitani K., Kanai S., Sato Y., Ohta M., Ivy G.O., Carillo M.C.*: Life Sci., 1992, 52, 281-288
24. *Knoll J.*: In: Monoamine oxidase and its inhibition. Ciba foundation Symposium 39 (new series) Eds. Wolstenholme G.E.S., Knight J. Elsevier/North Holland, Amsterdam, 1976; pp. 131-161
25. *Knoll J.*: J. Neural Transm.,1978a; 43, 177-198
26. *Knoll J.*: In: Enzyme-activated irreversible inhibitors, Eds. Seiler N., Jung M.J., Koch-Weser J., Elsevier, Amsterdam, Holland Biomedical Press, 1978b; pp. 253-269
27. *Knoll J.*: TINS, 1979; 1, 111-113
28. *Knoll J.*: In: Enzyme inhibitors as drugs. Ed. Sandler M., The MacMillan Press Ltd, London, 1980; pp. 151-171
29. *Knoll J.*: In: Monoamine oxidase inhibitors. The state of the art. Eds. Youdim M.B.H., Paykel ES. Wiley, New York, 1981, pp. 45-61
30. *Knoll J.*: In: Strategy in drug research. Ed. Keverling Buisman JA. Elsevier, Amsterdam, 1982, pp.107-135
31. *Knoll J.*: Acta Neurol. Scand., 1983; Suppl. 95, 57-80
32. *Knoll J.*: Mech. Ageing and Dev. 1985, 30, 109-122
33. *Knoll J.*: In: Dopamine, ageing and diseases, Eds: Borsi J., Kerecsen L., Gyorgy L. Pergamon Press - Akademiai Kiado, Budapest, 1986a, pp.7-26.
34. *Knoll J.*: J. Neur. Trans. 1986b, Suppl. 22, 75-89.
35. *Knoll J.*: In: Movement disorders, Eds: Shah N.S., Donald A.G.. Plenum Press, New York, 1986c, pp. 53-81.
36. *Knoll J.*: J. Neural Transm., 1987; 25, 45-66
37. *Knoll J.*: Mech. Ageing and Dev., 1988; 46, 237-262
38. *Knoll J.*: Acta Neurol Scand., 1989; 126, 83-91
39. *Knoll J.*: Advances Neurol., 1990; 53, 425-429
40. *Knoll J.*: Medicinal Res. Rev., 1992a, 12, 505-524
41. *Knoll J.*: Pharmacol. Toxicol., 1992b, 70, 317-321
42. *Knoll J.*: J. Am. Geront. Soc., 1992c, 40, 839-847
43. *Knoll J.*: J. Neural. Trans.1993a, Suppl. 40, 69-91
44. *Knoll J.*: In: Inhibitors of monoamine oxidase B. Ed. Szelenyi I., Birkhauser Verlag, Basel, 1993b, pp. 146-168
45. *Knoll J.*: In: Monoamine oxidase. Ed. Yasuhara H., VSP, Utrecht, 1993c, pp. 197-217
46. *Knoll J.*: Pharmacol. Toxicol. 1994, 75, 65-72
47. *Knoll J.*: Biomed. Pharmacother. 1995, 49, 187-195
48. *Knoll J., Ecseri Z., Kelemen K., Nievel J., Knoll B.*: Arch. int. Pharmacodyn. Ther., 1965; 155, 154-164
49. *Knoll J., Vizi E.Sz., Somogyi Gy.*: Arzneimittel-Forschung, 1968; 18,109-112

1. Knoll J., Magyar K.: *Adv. Biochem Psychopharmacol.*, 1972; 5, 393-408
2. Knoll J., Yen T.T., Dally J.: *Mod. Probl. Pharmacopsychiat.*, 1983; 19, 135-153
3. Knoll J., Dally J., Yen T.T.: *Life Sci.*, 1989; 45, 525-531
4. Knoll J., Knoll B., Torok Z., Timar J., Yasar S.: *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 1992a; 316, 5-29
5. Knoll J., Toth V., Kummert M., Sugar J.: *Mech. Ageing and Dev.*, 1992b; 63, 157-163
6. Knoll J., Miklya I.: *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1994, 328, 1-15
7. Knoll J., Yen T.T., Miklya I.: *Life Sci.* 1994, 54, 1047-1057
8. Knoll J., Miklya I., *Life Sci.*, 1995, 56, 611-620
9. Knoll J., Miklya J., Knoll B., Marky R., Kelemen K.: *Life Sci.*, 1996a; 58, 817-827
10. Knoll J., Miklya I., Knoll B., Marky R., Racz D.: *Life Sci.*, 1996b; 58, 2101-2114
11. Knollema S., Aukema W., Hom H., Horf J., Gert J., Horst T.: *Stroke*, 1995; 26, 1883-1887
12. Mangoni A., Grassi M.P., Frattola L., Piolti R., Bassi S., Motta A.: *Eur. Neurol.*, 1991; 31, 100-107
13. Mann J.J., Gershon S.: *Life Sci.*, 1980; 26, 877-882
14. Martin C.: In: *Handbook of Sexology*. Eds. Money J., Musaph H., Elsevier, Amsterdam, 1977, pp. 813-824
15. Martini E., Pataky I., Szilagyi K., Venter V.: *Pharmacopsychiatry*, 1987; 20, 256-257
16. Milgram M.W., Racine R.J., Nellis P., Mendoca A., Ivy G.O.: *Life Sci.* 1990, 47, 415-420
17. Nakajima T., Kakimoto Y., Sano I.: *J. Pharm.*, 1964; 143, 319-325
18. Parkinson Study Group. *New Engl. J. Med.*, 1989; 321, 1364-1371
19. Parkinson Study Group. *New Engl. J. Med.*, 1993; 328, 176-183
20. Parkinson Study Group. *Ann Neurol.*, 1996, 39, 37-45
21. Piccinin G.L., Finali G.C., Piccirilli M., *Clin. Neuropharmacol.*, 1990; 13, 147-163
22. Prinzmetal M., Bloomberg W.: *JAMA*, 1935; 105, 2051-2054
23. Rinne J.O., Roytta M., Paljarvi L., Rummukainen J., Rinne U.K.: *Neurology*, 1991; 41, 859-861
24. Rogers J., Bloom F.E.: In: *Handbook on the Biology of Aging*, Eds. Finch C.E., 73. Schneider E.L., Van Nostrand Reinhold, New York, 1985, pp. 645-657
25. Severson J.A., Finch C.E.: *Brain Res.*, 1980; 192, 147-162
26. Tatton W.G., Greenwood, C.E. *J. Neurosci. Res.*, 1991; 30, 666-672
27. Tatton W.G., Yu W.Y.L., Holland D.P., Tai C., Kwan M.: *J. Neurochem.*, 1994; 63, 1572-1575
28. Taylor J.D.: *Nature*, 1960; 187, 941-943
29. Thal L.J., Horowitz S.G., Dvorkin B., Makhani H.H.: *Brain Res.*, 1980; 192, 185-194
30. Tariot P.N., Cohen R.M., Sunderland T., Newhouse P.A., Yount D., Mellow A.M.: *Arch. Gen. Psychiatry*, 1987; 44, 427-433
31. Tetrud J.W., Langston J.W.: *Science*, 1989; 245, 519-522
32. Tyth V., Kummert M., Sugar J., Knoll J.: *Mech. Ageing and Dev.*, 1992; 63, 215-221
33. Tringer L., Haitz G., Varga E.: In: *V. Conferentia Hungarica pro Therapia et Investigatione in Pharmacologia*. Ed. Leszkovszky G., Akad. Kiado, Budapest, 1971, pp. 111-114
34. Varga E.: In: *III. Conferentia Hungarica pro Therapia et Investigatione in Pharmacologia*, Ed. Dumbovich B., Akad. Kiado, Budapest, 1965, pp. 197-201
35. Varga E., Tringer L.: *Acta Med. Acad. Sci. Hung.*, 1967; 23, 289-295
36. Vizuet M.L., Steffen V., Ayala A., Cano J., Machado A.: *Neurosci Lett.*, 1993; 152, 113-116
37. Wu R.M., Chiueh C.C., Pert A., Murphy D.L.: *Europ. J. Pharmacol.*, 1993; 243, 241-247
38. Yasar S., Winger G., Nickel B., Schulze G., Goldberg S.R.: In: *Inhibitors of Monoamine Oxidase B*. Ed. I. Szelenyi, Birkhauser Verlag, Basel, 1993, 215-233

88. Yu W.Y., Holland D.P., Tatton W.G.: *Experimental Neurology*, 1994; 126, 233-246 89
89. Zhang, F., Richardson P.M., Holland D.P., Guo Q., Tatton W.G.: *J. Neurosci. Res.*, 1995; 40, 464-570

THE HISTORY OF (-)DEPRENYL THE FIRST SELECTIVE INHIBITOR OF TYPE B MONOAMINE OXIDASE

J. KNOLL

Department of Pharmacology, Semmelweis University of Medicine, Budapest P.O.B. 370, H-1445, Hungary

(-)Deprenyl (Selegiline, Jumex, Eldepryl, Movergan), a close structural relative of phenylethylamine (PEA), is a drug with a unique pharmacological spectrum.

Whereas PEA and its long-lasting variants, the amphetamines, are mixed-acting stimulants of the sympathetic system in the brain, they primarily enhance the impulse propagation generated release of catecholamines (catecholamine activity enhancer, CAE, effect) and displace catecholamines in higher concentration (catecholamine releasing effect). (-)Deprenyl is the first CAE substance in clinical use devoid of catecholamine releasing activity.

(-)Deprenyl is a highly potent and selective, irreversible inhibitor of B-type monoamine oxidase (MAO), a predominantly glial enzyme in the brain. The activity of this enzyme significantly increases with age. (-)Deprenyl, the first selective inhibitor of MAO-B described in the literature, has become a universally used research tool for selectively blocking B-type MAO and is still the only selective MAO-B inhibitor in world wide clinical use.

In contrast to MAO inhibitors which strongly potentiate the catecholamine releasing effect of tyramine, (-)deprenyl inhibits it and is free of the 'cheese effect', which makes it a safe drug. Because its lack of the catecholamine releasing activity (-)deprenyl is devoid of amphetamine like dependence capacity.

Maintenance on (-)deprenyl selectively enhances superoxide dismutase (SOD) and catalase activity in the striatum and protects the nigrostriatal dopaminergic neurons from selective neurotoxins (6-hydroxydopamine, MPTP, DSP-4). Maintenance of an animal on (-)deprenyl prevents the characteristic age-related morphological changes in the neuromelanin granules of the neurocytes in the substantia nigra. Many other protective effects of (-)deprenyl, denoted as 'neuroprotective', 'trophiclike neurorescue', 'apoptosis reducing', etc, have been described. All the protective actions of (-)deprenyl are thought to be primarily related to the CAE effect of the drug.

All in all, (-)deprenyl increases the activity of the nigrostriatal dopaminergic system and slows its age-related decline. Maintenance of male rats on (-)deprenyl delays the age-related loss of their capacity to ejaculate, slows the age-related decline of their learning capacity and prolongs their life.

Parkinsonian patients on levodopa plus (-)deprenyl (10 mg daily) live significantly longer than those on levodopa alone. Parkinsonian patients maintained, after diagnosis, on (-)deprenyl, need levodopa significantly later than their placebo-treated peers. Maintenance on (-)deprenyl significantly improves the performance of patients with Alzheimer's disease. It is concluded that patients developing Parkinson's or Alzheimer's disease need to be treated daily with 10 mg (-)deprenyl from diagnosis until death, irrespective of other medication.

Because of the peculiar pharmacological spectrum and safety of the drug it may be advisable to combat the age-related decline of the nigrostriatal dopaminergic neurons in man by taking 10-15 mg (-)deprenyl weekly during the postdevelopmental phase of life. Prophylactic (-)deprenyl medication may improve the quality of life in the latter decades, delaying the time of natural death, and decreasing the susceptibility to age-related neurological diseases.

Key Words: (-) deprenyl, selective inhibitor of MAO B, catecholamine activity enhancer, neuroprotection, dopamineergic systems