

## К 50-летию внедрения леводопы в клиническую практику. У истоков исторического открытия: взгляд Олега Горникевича\*

Олег Горникевич (Oleh Hornykiewicz) родился в 1926 г. в г. Сихов (Польша, ныне – Украина). В 1951 г. он окончил медицинский факультет Венского университета, после чего продолжил на нем свою работу и трудится там по сей день. В течение 20 лет он также возглавлял Институт биохимической фармакологии в Вене. В 1976 г. началось его длительное сотрудничество с Университетом Торонто (Канада), а с 1992 г. он профессор этого университета.

Основополагающим достижением Олега Горникевича, поставившим его в ряд признанных классиков современной неврологии, было открытие того факта, что болезнь Паркинсона (БП) развивается вследствие дефицита дофамина в головном мозге. Он также сыграл одну из ключевых ролей во внедрении **леводопы** как средства для лечения этого заболевания.

Сегодня сложно поставить себя на место врача или пациента, жившего в эру,

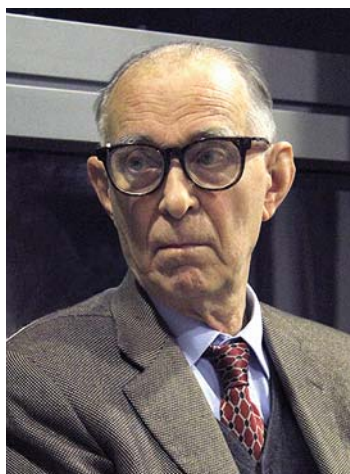
\* По материалам статьи: Hornykiewicz O. L-DOPA // J. Parkinson's Dis. 2017. V. 7. Suppl. 1. P. S3–S10.

когда леводопы не была доступна. Дэвид Марсен, крупнейший британский невролог и исследователь БП второй половины XX века, ставший свидетелем появления леводопы, довольно выразительно описывает тот период: “До 1960-х уже были известны клиническая картина и некоторые особенности патогенеза заболевания, широко применялись холиноблокаторы и стереотаксические операции, но несмотря на это болезнь стремительно прогрессировала и приводила к тяжелой инвалидизации. <...> Всё изменило открытие в начале 1960-х избирательного дефицита дофамина в стриатуме”.

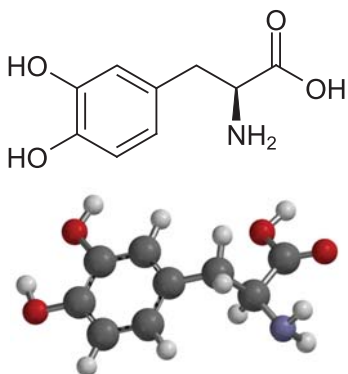
Основные действия, приведшие к появлению леводопы как лекарства против БП, развернулись в период между январем 1957 г. и декабрем 1960 г.: именно в эти 4 года дофамин “сделал себе имя”. Первоначально в организме ему отводилась незначительная роль одного из промежуточных продуктов в биосинтезе норадреналина, однако впоследствии дофамин приобрел статус крайне важного с физиологической точки зрения вещества: сперва для

периферических тканей, а затем и для головного мозга. После этого он и вовсе возглавил список нейромедиаторов базальных ядер головного мозга (хвостатого ядра и скорлупы), дефицит которого приводит к развитию БП. Как же всё это произошло?

В конце 1950-х годов чувствительные химические аналитические методы позволили определить, что помимо хорошо известных норадреналина и адреналина во многих периферических тканях лабораторных живот-



Пионер леводопатерапии Олег Горникевич – почетный профессор отделения молекулярных нейронаук Центра исследований мозга (Вена, Австрия).



L-дезоксифенилаланин  
(леводопа).

ных выявляется и третий катехоламин – дофамин. Первоначально этим наблюдениям не придали особого значения. На тот момент уже было известно, что дофамин, образующийся в организме из леводопы (L-3,4-дигидроксифенилаланин) при участии фермента L-дофа-декарбоксилазы, является непосредственным предшественником норадреналина в хромоаффинной ткани и адренергических нервах. Важной находкой, однако, оказалось то, что в некоторых периферических тканях дофамин выявлялся почти в таких же концентрациях, что и норадреналин. Это было необычным явлением для “истинного” промежуточного биохимического продукта и послужило причиной сомнений в том, что дофамин является только метаболитическим предшественником норадреналина.

Германн Блашко из Оксфорда в январе 1957 г. впервые задался вопросом: какова

функциональная значимость дофамина? Согласно его рассуждениям, “...в хромоаффинной ткани содержится небольшое количество дофамина, т.е. здесь он не накапливается и, стало быть, является промежуточным метаболитом. <...> В адренергических нервах картина иная. Здесь содержание дофамина сопоставимо с таковым у норадреналина. Это свидетельствует о том, что у дофамина имеются некие собственные регуляторные функции, которые пока неизвестны”. В стандартных экспериментальных условиях дофамин приводит к такому же эффекту, что и норадреналин (только с меньшей степенью выраженности), но с одним исключением. У морской свинки дофамин приводит к снижению давления, а норадреналин – к его повышению. Поскольку дофамин метаболизируется в организме при участии фермента моноаминоксидазы (MAO) до соответствующего альдегида, Питер Гольц, открывший это дивергентное влияние на сердечно-сосудистую систему у морских свинок, предположил, что данное явление связано не с самим дофамином, а с его альдегидным метаболитом.

Когда весной 1956 г. Олег Горникевич присоединился к лаборатории Блашко в Оксфорде, последний только вынашивал идею о наличии у дофамина “неких собственных регуляторных функций”.

Вскоре он познакомил Горникевича с работой Гольца и попросил Олега изучить этот вопрос.

Для Олега Горникевича это задание представлялось довольно простым. Сначала он воспроизвел полученные Гольцем результаты, а потом повторил эксперимент на морских свинках, которым предварительно был введен ипрониазид – новый на тот момент ингибитор MAO длительного действия. Идеей опыта было предотвращение таким путем артериальной гипотонии у животных. Применение данного ингибитора MAO было решающим шагом: в противоположность гипотезе Гольца, Горникевич выяснил, что ипрониазид не отменял, а потенцировал гипотензивное действие дофамина у морской свинки. Действие дофамина являлось дозозависимым и, очевидно, было обусловлено собственной биологической активностью изучаемого амина. Горникевич обнаружил также, что гипотензивное действие леводопы, непосредственного предшественника дофамина, также потенцировалось применением ингибитора MAO. Таким образом, в этих наблюдениях впервые экспериментально было показано, что дофамин обладает своим собственным физиологическим действием, независимым и отличным от такового у двух других катехоламинов – норадреналина и адреналина.

Пока Горникевич готовил полученные по периферическому дофамину результаты к публикации, в ряде лабораторий мира объектом активного изучения стал дофамин головного мозга.

В начале августа 1957 г. Кэтлин Монтагу из исследовательской лаборатории клиники Ранвелл в Уикфорде, близ Лондона, сообщила нечто, граничившее, по мнению Горникевича, с сенсацией. Она гомогенизировала цельные мозги кроликов, морских свинок, крыс, цыплят и человека. Во всех гомогенатах Монтагу обнаружила новое вещество – катехоламин – 3,4-дигидрокси-фенилэтиламин, т.е. дофамин. Примечательно, что содержание дофамина во всех образцах было практически одинаковым с содержанием норадреналина. Согласно объяснению Блашко, это еще раз подчеркивало, что у дофамина есть своя собственная физиологическая роль в головном мозге. Установленный факт вдохновил Горникевича, и он после возвращения из Оксфорда в Венский фармакологический институт в феврале 1958 г. немедленно приступил к следующему этапу работы. Его целью было изучить на крысах эффект нескольких препаратов центрального действия с точки зрения их влияния на содержание дофамина в головном мозге. Среди этих препаратов изучался и хлорпромазин, применение кото-

рого, как известно, вызывает паркинсонизм. Всю биохимическую и аналитическую часть работы Горникевич был вынужден, с его слов, начать практически с нуля, используя лишь фрагменты из опубликованных ранее материалов, включая очищенные экстракты ткани головного мозга и разделение дофамина и норадреналина, а также разработку специального химического аналитического метода для выявления дофамина. Как показали дальнейшие события, этот трудоемкий процесс оказался ключевым.

Открытие Кэтлин Монтагу дало толчок экспериментальному изучению дофамина на головном мозге животных. Однако ранний этап этих работ можно охарактеризовать как исследование *фармакологии* дофамина в головном мозге без понимания его *нейрофизиологии*, т.е., как неоднократно случалось в истории науки, фармакология прокладывала путь физиологии. Горникевич отмечает, что на заре исследований дофамина и леводопы имело место явно недостаточное внимание к оценке резерпин-индуцированного паркинсонизма – известной к тому времени нежелательной реакции на применение резерпина у людей. Возможно, причиной был уже упомянутый пробел в знаниях о физиологических функциях дофамина в головном мозге в совокупности с тем, что тогда резерпин тра-

диционно рассматривали лишь как транквилизатор. Первым ученым, продемонстрировавшим в 1957 г. на кроликах драматическое влияние на резерпиновый паркинсонизм предшественника дофамина леводопы (но не предшественника серотонина), стал шведский фармаколог и будущий Нобелевский лауреат Арвид Карлссон. Он же в 1958 г. показал истощение пула дофамина в головном мозге резерпинизированных животных и его восстановление после применения леводопы.

Поучительна история с изучением Мартой Фогт распределения норадреналина в головном мозге собак. Несмотря на то что наличие норадреналина (и адреналина) в экстрактах головного мозга млекопитающих было показано еще фон Эйлером и Гольцем в 1946 г., выявленное его содержание было крайне мало. Это привело к первоначальному мнению о наличии норадреналина преимущественно в норадренергических нервах, иннервирующих стенки сосудов головного мозга. Такой взгляд значительно изменился после того, как Марта Фогт в 1954 г. показала, что распределение норадреналина в головном мозге является крайне неравномерным – наибольшее его содержание отмечается в гипоталамусе. Ее работа была знаковой, так как убедительно продемонстрировала необходимость изучения рас-



пределения нейромедиаторов и подобных им веществ не только в головном мозге в целом, но и в отдельных его участках.

По примеру Марты Фогт в начале 1959 г. А. Бертлер с Е. Розенгренем и И. Сано с соавт. практически одновременно (январь/февраль) опубликовали результаты исследований по распределению дофамина в головном мозге собаки и человека соответственно. Они обнаружили, что около 80% всего дофамина головного мозга сконцентрировано в хвостатом ядре и скорлупе (стриатуме). Обе группы впервые обратили внимание на возможную связь дофамина в этих базальных ядрах с экстрапирамидными (в том числе паркинсоническими) нарушениями. К таким же заключениям пришел и Карлссон (его доклад, представленный на симпозиуме в декабре 1958 г., был опубликован в июне 1959 г.).

После знакомства с работами Карлссона, Бертлера и Розенгрена, по словам Олега Горникевича, его посетило озарение: связь между дофамином головного мозга/стриатума и центральным эффектом дофаминового прекурсора леводопы, а также между истощением дофамина в головном мозге/стриатуме и резерпиновым паркинсонизмом подсказывала мысль о том, что и у людей БП может быть обусловлена истощением стриатного

дофамина. Окончив за 2 нед свои эксперименты по дофамину у крыс, Горникевич немедленно переключился с животных моделей на исследование головного мозга людей с целью узнать, снижается ли при БП содержание дофамина в стриатуме. Вместе с Гербертом Эрингером, который только что закончил свои медицинские изыскания и хотел приобрести опыт фундаментальных исследований, Горникевич стал исследовать головной мозг умерших людей в лаборатории Венского фармакологического института. Олег адаптировал свои аналитические методики по дофамину к ткани головного мозга человека, в то время как Эрингер занялся анализом содержания норадреналина.

Работа продвигалась сравнительно медленно и была закончена лишь в начале 1960 г. Надо сказать, что Горникевич и Эрингер уже к концу 1959 г. проанализировали три образца головного мозга человека и хотели было опубликовать результаты, когда профессор Франц Брюке, руководитель их института, настоял на дополнительном анализе еще трех образцов — “для того, чтобы убедиться, что полученные результаты не являются артефактом”. Это требование стоило им еще 6 мес работы. Горникевич пишет, что на момент завершения ими работы были проанализированы образцы головного

мозга 6 пациентов с БП, 17 контрольных субъектов, 2 пациентов с болезнью Гентингтона, 5 пациентов с экстрапирамидными нарушениями неизвестной этиологии, 1 младенца и 1 новорожденного. Исследователям удалось измерить содержание двух моноаминов (дофамина и норадреналина) в 19 подкорковых областях головного мозга контрольных субъектов и в хвостатом ядре, скорлупе и бледном шаре у 6 пациентов с БП. Значительное снижение содержания дофамина в хвостатом ядре и скорлупе было выявлено только у пациентов с БП. Содержание норадреналина в гипоталамусе было также сниженным, но не в такой степени, как в случае с дофамином. Использование для определения дофамина в образцах головного мозга цветной реакции с йодом позволило невооруженным глазом увидеть преимущественную локализацию дофамина в стриатуме и снижение получаемой розовой окраски стриатума в головном мозге пациентов с БП.

По свидетельству Горникевича, при подготовке статьи в 1960 г. у него внезапно пропала тетрадь с записями проведенных экспериментов и хода работы, а использованные образцы головного мозга были затребованы фармакологическим институтом Инсбрука. Тем не менее статья была успешно опубликована в *Klinische Wochenschrift*

(“Клинический еженедельник”) в декабре 1960 г., однако потерянная тетрадь с записями экспериментов (уникальная реликвия истории леводопы), к сожалению, так и не нашлась.

По результатам совместной работы Горникевича и Эрингера впервые было обнаружено конкретное биохимическое нарушение в конкретной области головного мозга при конкретном нейродегенеративном заболевании человека. В итоге у Олега Горникевича появилась идея заместительного применения леводопы у пациентов с БП – по аналогии с тем, что ранее *in vivo* (в эксперименте на животных) уже продемонстрировал Арвид Карлссон. Необходимость сделать следующий, практический шаг к непосредственной помощи пациентам была очевидной. Горникевич вспоминал, что им руководили слова профессора Брюке про нацеленность фармакологии на помощь людям, а не на изучение крыс.

В ноябре 1960 г. Олег Горникевич предложил неврологу Вальтеру Биркмайеру провести острое клиническое исследование с внутривенным введением до 150 мг леводопы. Биркмайер возглавлял неврологическое отделение крупнейшего на тот момент в Австрии дома престарелых Wien-Lainz. Он был опытным клиницистом и располагал немалым чис-

лом пациентов с БП. Из-за прошлых разногласий Биркмайер откладывал реализацию предложения Горникевича в течение примерно 8 мес. Тем не менее в начале июля 1961 г. он наконец ввел леводопу первым пациентам. Эффект был столь ошеломляющим, что Биркмайер немедленно позвонил Горникевичу и попросил прийти – тот увидел своими глазами, как развивается “чудодейственный” эффект леводопы.

Описание результатов внутривенного введения леводопы 20 пациентам Горникевич и Биркмайер направили в *Wiener Klinische Wochenschrift* (“Венский клинический еженедельник”). Они также сняли фильм, где запечатлели полученные результаты.

Оригинальное описание эффекта от применения леводопы при БП было следующим: “Влияние однократного внутривенного введения леводопы заключалось, коротко говоря, в полном разрешении или существенном ослаблении акинезии. Прикованные к постели пациенты, не способные сидеть, встать из положения сидя и начать ходьбу в положении стоя, с легкостью выполняли все эти действия после приема леводопы. Пациенты могли даже бегать и прыгать. Афоничная речь с палилалией и нечеткой артикуляцией стала уверенной и понятной, как у здорового человека. На короткое время

у пациентов появились двигательные возможности, которые не могли быть достигнуты в сопоставимой степени с помощью любого другого известного препарата”.

Одновременно с работой Горникевича и Биркмайера известный эксперт по катехоламинам Тед Соуркес и его помощник Джеральд Мэрфи из Монреаля предложили неврологу из этого же города Андре Барбо провести клиническое исследование с приемом леводопы внутрь (100–200 мг). Они опубликовали результаты этой работы в 1962 г., где было указано, что “...во всех случаях болезни Паркинсона леводопа уменьшала ригидность, особенно в комбинации с ингибитором моноаминоксидазы”. В это же время Франц Герстенбранд и Курт Патежски из Венского университета опубликовали третий обнадеживающий отчет о внутривенном введении леводопы.

В октябре 1961 г. Горникевич был приглашен на конфиденциальную встречу с ведущими экспертами компании Хоффман–Ля Рош в Базель. Именно эта компания предоставляла исследователям леводопу для внутривенного введения. Однако, по воспоминаниям Горникевича, после его доклада эксперты компании по маркетингу однозначно заключили, что рынок, связанный с БП, очень небольшой и не



оправдывает риск коммерциализации такого непатентуемого вещества, как леводопа. Всё закончилось лишь щедрым обещанием дополнительных бесплатных образцов леводопы для проведения “дальнейших исследований”.

Примечательно, что, по воспоминаниям Горникевича, первоначально реакция клинического сообщества на применение леводопы при БП в целом была скептической и даже порой открыто отрицательной из-за плохой воспроизводимости эффекта от препарата. Дело здесь во множестве факторов, среди которых проблемы с диагностикой БП, затруднения при выборе пациентов, неподходящие условия исследования и т.д. Это подчеркивает важность современной практики проведения клинических исследований с надлежащими дизайном и протоколом. Были и совсем абсурдные сомнения скептиков, например, относительно возможности превращения леводопы в дофамин и других фундаментальных вопросов моноаминергической нейротрансмиссии.

Таким образом, несмотря на результаты трех первых упомянутых краткосрочных исследований леводопы в начале 1960-х годов – двух в Вене и одного в Монреале, реальный прорыв в истории применения леводопы при БП произошел только в 1967 г. Именно в этом году, т.е. **ровно 50 лет назад (исторический юбилей, который отмечают в эти дни все специалисты, занимающиеся двигательными расстройствами)**, увидела свет сенсационная статья американца Джорджа Котциаса. Этот замечательный ученый и врач нашел практический способ удобного и длительного применения леводопы в клинике, начав давать препарат перорально в высоких, постепенно возрастающих ежедневных дозах. Такой новаторский “режим Котциаса” фактически используется и по сей день. Еще более впечатляющие результаты непрерывной пероральной высокодозной леводопатерапии при БП, в том числе двигательные осложнения такой терапии (флуктуации и дискинезии), были представлены Котциасом в публикации 1969 г.

Многие остававшиеся к началу 1970-х годов сомнения и критические замечания по леводопе были в итоге сняты Дональдом Келном – с самого начала верным и убежденным сторонником леводопы. Он показал, что агонист дофаминовых рецепторов прямого действия бромкриптин оказывает на пациентов с БП клиническое действие, принципиально идентичное (пусть и более слабое) таковому у леводопы.

Оглядываясь на 200 лет назад, мы можем смело сказать: утверждение Джеймса Паркинсона в его “Эссе о дрожательном параличе” о том, что при этом расстройстве “...применение лекарственных препаратов едва ли оправданно”, оказалось в корне неверным благодаря леводопе – “золотому стандарту” фармакотерапии БП. **50-летний юбилей леводопы** – это прекрасный повод вспомнить о том, что достигнутый успех стал результатом кропотливой работы многих ученых и славным итогом прохождения тернистого пути изучения системы моноаминов при данном заболевании.