

Леводопа: к 50-летию юбилею

Ровно 50 лет назад, в 1967 году, в журнале “New English Journal of Medicine” была опубликована историческая статья Джорджа Котциаса о драматическом эффекте высоких пероральных доз нового препарата **L-дофа** (леводопа, дигидрофенилаланин) у пациентов с болезнью Паркинсона [1]. Это был поворотный пункт в лечении паркинсонизма, ознаменовавший собой настоящую революцию в неврологии и нейрофармакологии XX столетия [2].

Смесь изомеров D,L-дофа была химически синтезирована в 1911 году польским биохимиком Казимиром Фанком и два года спустя выделена швейцарским фармакологом Маркусом Гуггенхаймом из плодов зернобобового растения *Vicia faba* (*Боб садовый*). В 1921 году был синтезирован и чистый левовращающий изомер данной аминокислоты – L-дофа. На протяжении многих лет леводопа, как и дофамин (открытый в 1910 году и названный первоначально гидрокситирамином), рассматривались лишь в качестве нейтральных прекурсоров норадреналина. Этому способствовали работы немецких биохимиков Германа Блашко и Петера Хольтца, открывших в конце 1930-х годов ферменты моноаминоксидазу (МАО) и дофа-декарбоксилазу и предложивших схему конечных звеньев пути биосинтеза моноаминов. 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 году Генри Дэйл, желая подчеркнуть его близость к ДОФА.

В то время основным экспериментальным инструментом для изучения системы моноаминов был резерпин – известный алкалоид раувольфии, ставший первым высокоэффективным противогипертензивным средством. Широкая практика применения резерпина у пациентов с артериальной гипертензией быстро показала способность данного препарата индуцировать синдром паркинсонизма, аналогичный нейролептическому паркинсонизму при лечении шизофрении. В 1955 году основоположник современной фармакологии американец британского происхождения Бернард Броди установил, что резерпин вызывает истощение запасов серотонина в мозге, а год спустя аналогичный эффект был показан и в отношении норадреналина.

Именно в лаборатории Броди в середине 1950-х годов свои первые шаги в качестве стажера сделал **Арвид Карлсон (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, Карлсон основал в Университете г. Лунд собственную лабораторию, оснащенную в том числе новым прибором – спектрофотофлуориметром, который с беспрецедентно высокой для той поры чувствительностью и точностью позволял оценивать уровень моноаминов в тканях. Вначале Карлсон 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 1956–57 гг. Арвид Карлсон 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 ипрониазида.
- 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 году на CIBA-симпозиуме по адренергическим механизмам в Лондоне), оказалась скептической, время все расставило по своим местам. Нобелевская премия в области медицины и физиологии, врученная Арвиду Карлссону в 2000 году, стала достойным признанием его научного новаторства.

Вторым исследователем, вклад которого в раскрытие дофаминергической природы болезни Паркинсона невозможно переоценить, является австрийский нейрофармаколог галицийского происхождения **Олег Хорникевич (Oleh Hornykiewicz)**. Его научный потенциал формировался в Оксфорде в лаборатории уже упоминавшегося ранее Германа Блашко – здесь Хорникевич в 1956 году занимался изучением периферических эффектов дофамина. Пионерские публикации Карлссона и его учеников, продемонстрировавших в 1959 году высокое содержание дофамина в стриатуме животных и человека, не прошли

мимо внимания О. 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 падение содержания дофамина в стриатуме пациентов с болезнью Паркинсона и постэнцефалитическим паркинсонизмом, но не с болезнью Гентингтона. Чуть позднее он установил при болезни Паркинсона столь же драматичное падение дофамина в черной субстанции, значительно превосходившее степень снижения других моноаминов в стриатуме и черной субстанции. 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 гистохимической техники и проведение серии тонких экспериментов с деструкцией черной субстанции позволило 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%. Отметим, что современные данные свидетельствуют о значительно более низком «пороге» гибели нигральных нейронов – около 30% – после которого могут выявляться 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 обескураживающим: хотя в отдельных случаях болезни Паркинсона и постэнцефалитического паркинсонизма после таких разовых воздействий наблюдалось отчетливое кратковременное улучшение моторики и речи, в целом эффект был недостаточно воспроизводим или нередко вовсе отсутствовал. 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.

И в этот момент за дело взялся американский невролог и нейрофармаколог греческого происхождения **Джордж Котциас (George Cotzias)** – третья ключевая фигура в истории «признания» леводопы. Именно ему мы обязаны доказательством стабильного, значительного 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 [1]. 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 меланин-стимулирующего гормона, D,L-фенилаланина (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 пролонгацию периода госпитализации по особым показаниям.

Спустя 2 года после своей первой сенсационной публикации Котциас представил 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 [6]. 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 леводопа-индуцированных двигательных осложнениях), также Котциасом были описаны двигательные флуктуации при приеме L-дофа.

Как отмечают А. Lees с соавторами [7], работы Котциаса вызвали небывалый ажиотаж. Газеты всего мира наперебой обсуждали новый способ терапии, а госпиталь BNL был переполнен учеными, врачами и просто любопытствующей публикой, жаждущей «приобщиться к L-дофа». После публикаций Котциаса многие неврологи повторили его результаты, а Мелвин Яр в 1969 году подтвердил эффект высоких дозы L-дофа в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании [8], что поставило последнюю точку в этой истории. С 1970 года L-дофа в сочетании с ингибитором дофа-декарбоксилазы стала широко доступным лекарственным средством, и наступила современная эпоха в лечении болезни Паркинсона.

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 долгие-долгие годы.

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 в преддверии IV Национального конгресса мы хотим поздравит всех российских неврологов, занимающихся проблемой паркинсонизма и расстройств движений, с нашим профессиональным юбилейным днем рождения!

Литература

1. Cotzias G.C. et al. N. Engl. J. Med. 1967; 276: 374–379.
2. Иллариошкин С.Н. Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. 2015; 1: 23–28.
3. Carlsson A. A half-century of neurotransmitter research: impact on neurology and psychiatry. Nobel Lecture, December 8, 2000.
4. Hornykiewicz O. Pharmacol. Rev. 1966; 18: 925–964.
5. Cheng H.C. et al. Ann. Neurol. 2010; 67: 715–725.
6. Cotzias G.C. et al. N. Engl. J. Med. 1969; 280: 337–345.
7. Lees A.J. et al. Mov. Disord. 2015; 30: 19–36.
8. ahr M. Arch. Neurol. 1969; 21: 343–354.
9. Fahn S., Poewe W. Mov. Disord. 2015; 30: 1–3.