

Гепарин

Уильям Генри Хауелл (1860–1945), Джей Маклин (1890–1957),
Гордон Мюррей (1894–1976), Чарльз Бест (1899–1978)

Путь гепарина от открытия до клинического применения был длинный, извилистый и противоречивый. В 1916 г. студент-медик Джей Маклин, работающий в лаборатории Уильяма Генри Хауелла, выдающегося профессора физиологии Университета Джона Хопкинса, выделил антикоагулянт из печени собаки. Два года спустя Хауелл выделил исключительный антикоагулянт из печени и назвал его гепарином (от греч. *hepar*, или «печень»).

Хотя гепарин Хауелла не отличался чистотой и вызывал токсические реакции, его будущее было многообещающим. В конце 1920-х гг. Чарльз Бест (известный своим **инсулином**) и сотрудники его лаборатории в Университете Торонто принялись за очистку гепарина – метод не был утвержден до 1936 г. В 1937 г. Гордон Мюррей, один из самых знаменитых хирургов Канады, впервые использовал гепарин для предотвращения тромбообразования в венах и аппаратах для почечного гемодиализа.

Гепарин, который снижает способность крови к тромбообразованию в сосудах, используют во время операций на открытом сердце, коронарного шунтирования, почечного гемодиализа, переливания крови и при беременности. Гепарин, применяемый в медицине, производят из легких крупного рогатого скота и кишечника свиней. Хотя гепарин и родственные ему антикоагулянты неофициально называются «средствами, разжижающими кровь», они не делают кровь более жидкой и не разбивают имеющиеся тромбы. Они скорее препятствуют разрастанию тромбов и блокированию ими кровотока в сосудах, спасая человеку жизнь.

Антикоагулянтное действие гепарина начинается почти сразу после введения и продолжается несколько часов. Это медицинский «обоюдоострый меч»: он может спасти жизнь, но при превышении дозы и отсутствии ее качественного контроля может возникнуть потенциально смертельное кровотечение. На эту опасность обратили внимание в 2007 г., когда 12-дневным близнецам актера Денниса Куэйда по ошибке была введена 1000-кратная доза гепарина, что чуть не привело их к смерти.

Заслуга открытия гепарина оспаривается долгие годы и в настоящее время остается предметом жарких дискуссий среди историков медицины. До 1940-х гг. Хауелл считался единственным первооткрывателем гепарина. После его смерти в 1945 г. Маклин эту роль приписывал исключительно себе.

СМ. ТАКЖЕ Аспирин (1899), Инсулин (1921), Варфарин (1940), Плавикс (1997), Прадакса (2010).

Уильям Генри Хауелл всю свою жизнь посвятил изучению физиологии свертывания крови. Это исследование привело в 1916 г. к открытию гепарина – вещества, в норме циркулирующего в кровотоке, которое предотвращает тромбообразование в кровеносных сосудах. Благодаря исследованиям Хауелла в 1930-х гг. гепарин был внедрен в клиническую практику для лечения опасных для жизни нарушений свертывания крови.



Нейротрансмиттеры

Отто Лёви (1873–1961)

При стимуляции нервов возможно повышение или снижение активности эффекторного органа, например мышцы, железы и сердца. На рубеже XX в. перед учеными встала проблема: объяснить природу передачи нервного импульса от одной клетки к клетке-мишени через синапс – небольшое, но реально существующее пространство между ними. Передается ли импульс химическим или электрическим путем?

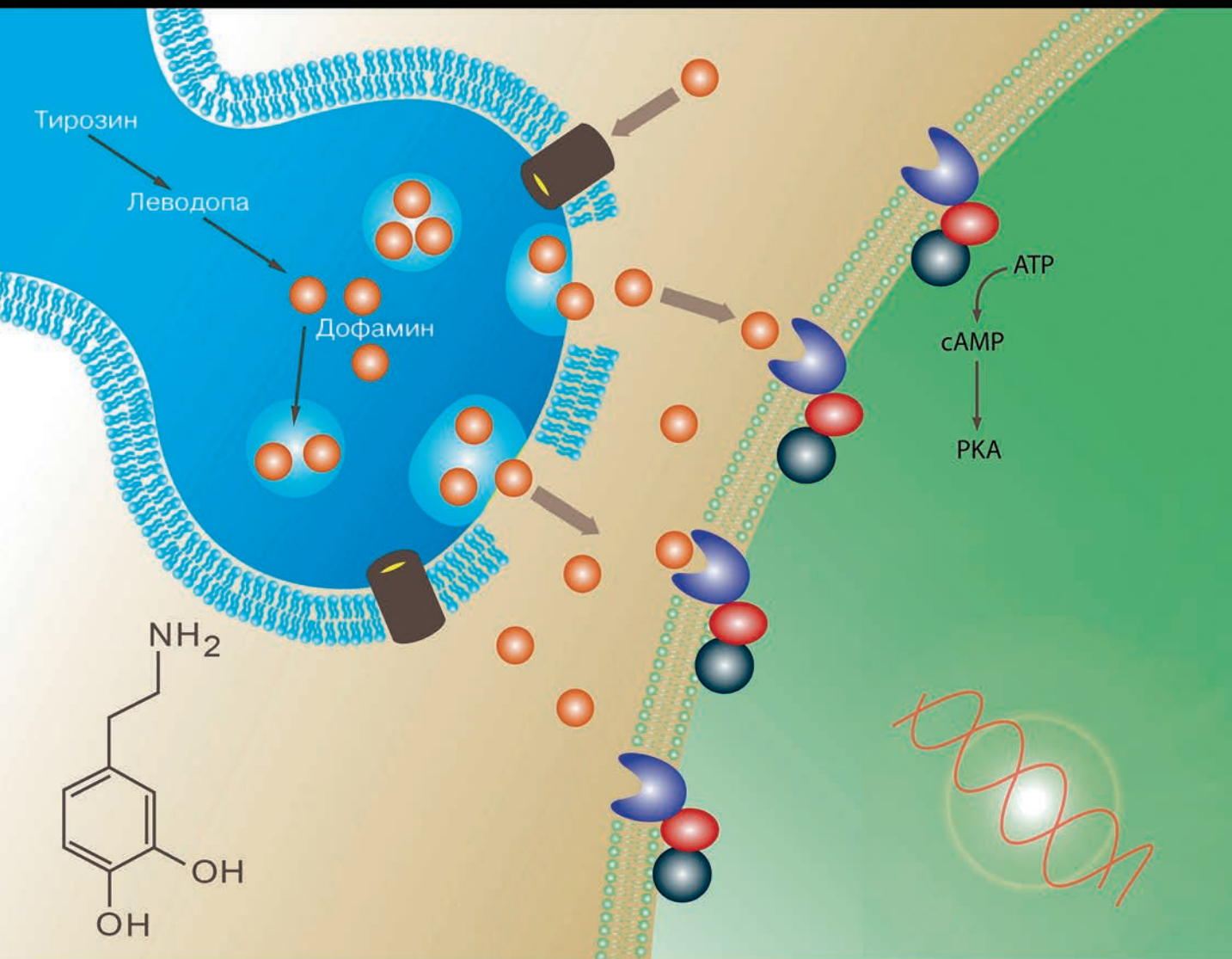
Доказательство того, что передающее звено – химическое вещество, пришло к немецкому врачу-фармакологу Отто Лёви во сне вечером накануне Пасхи в 1920 г. После пробуждения он набросал несколько заметок о своем ночном вдохновении и вернулся ко сну. Проснувшись утром, он не смог разобрать свои записи. К счастью, тот же сон приснился ему следующей ночью. На сей раз он быстро отправился в свою лабораторию в Университете Граца в Австрии и на примере двух бьющихся сердец лягушек доказал, что при раздражении симпатического нерва изолированного сердца одной лягушки выделяется вещество, стимулирующее сердечную деятельность у другой лягушки. Впоследствии было установлено, что выделяемое вещество по ряду признаков идентично ацетилхолину. За свое открытие в 1936 г. Лёви был награжден Нобелевской премией по физиологии и медицине. Деньги, которые он получил, помогли ему уехать из Австрии после вторжения туда Гитлера в 1938 г.

В дополнение к тому, что Лёви обнаружил первый нейротрансмиттер, ацетилхолин, были открыты еще несколько переносчиков, включая норадреналин, дофамин, серотонин, глицин, ГАМК и глутамат. Эти вещества синтезируются и депонируются в определенных нервных клетках и высвобождаются в синапс в ответ на электрический импульс, связываясь со специфическим рецептором на клетке-мишени. Взаимодействие нейротрансмиттера с рецептором может увеличивать или уменьшать активность клетки-мишени, вызывая сокращение или расслабление мышцы, секрецию железы, изменять частоту сердцебиения и приводить к изменениям в поведении. Затем эффекты нейротрансмиттеров прекращаются различными путями.

Нейротрансмиттеры оказывают существенное влияние на физиологию и поведение человека. Неудивительно, что многие препараты могут подражать эффектам естественных нейротрансмиттеров, а также повышать или снижать их действие на рецепторы.

СМ. ТАКЖЕ Лекарственные рецепторы (1905), Неостигмин и пиридостигмин (1935), Резерпин (1952), Тофранил и элавил (1957), Ингибиторы моноаминоксидазы (1961), Анаприлин (1964), Леводопа (1968), Опиоиды (1973).

Нейротрансмиттер головного мозга дофамин синтезируется, депонируется и высвобождается из нервных окончаний, взаимодействуя со специфическими дофаминовыми рецепторами после попадания в синапс.



Мербафен

Альфред Фогль (1895–1971)

Средство, которым изначально лечили сифилис, стало важной терапией опасной для жизни болезни сердца. Неорганические соли ртути, такие как хлорид ртути (**каломель**), использовались при сифилисе и для стимуляции мочеотделения (диуреза) еще Парацельсом в XVI в. Однако эти препараты были сомнительно эффективны, но, несомненно, токсичны.

Мербафен, который содержал ртуть в очень сложном органическом соединении, впервые стал использоваться в медицине в 1912 г. для лечения сифилиса. В 1919–1920-е гг. Альфред Фогль, американский студент-медик в Клинике Венкебак в Вене, заметил, что после введения пациенту с сифилисом мербафена продукция мочи у него увеличилась многократно. Затем он ввел мербафен пациенту с сифилисом, у которого также отмечалась сердечная недостаточность тяжелой степени – состояние, при котором сердце слабо качает кровь, приводя к избыточному скапливанию жидкости в организме. Так как этот пациент не отвечал на терапию существующими тогда диуретиками, мербафен обеспечил настолько большую потерю жидкости, что функция сердца была восстановлена.

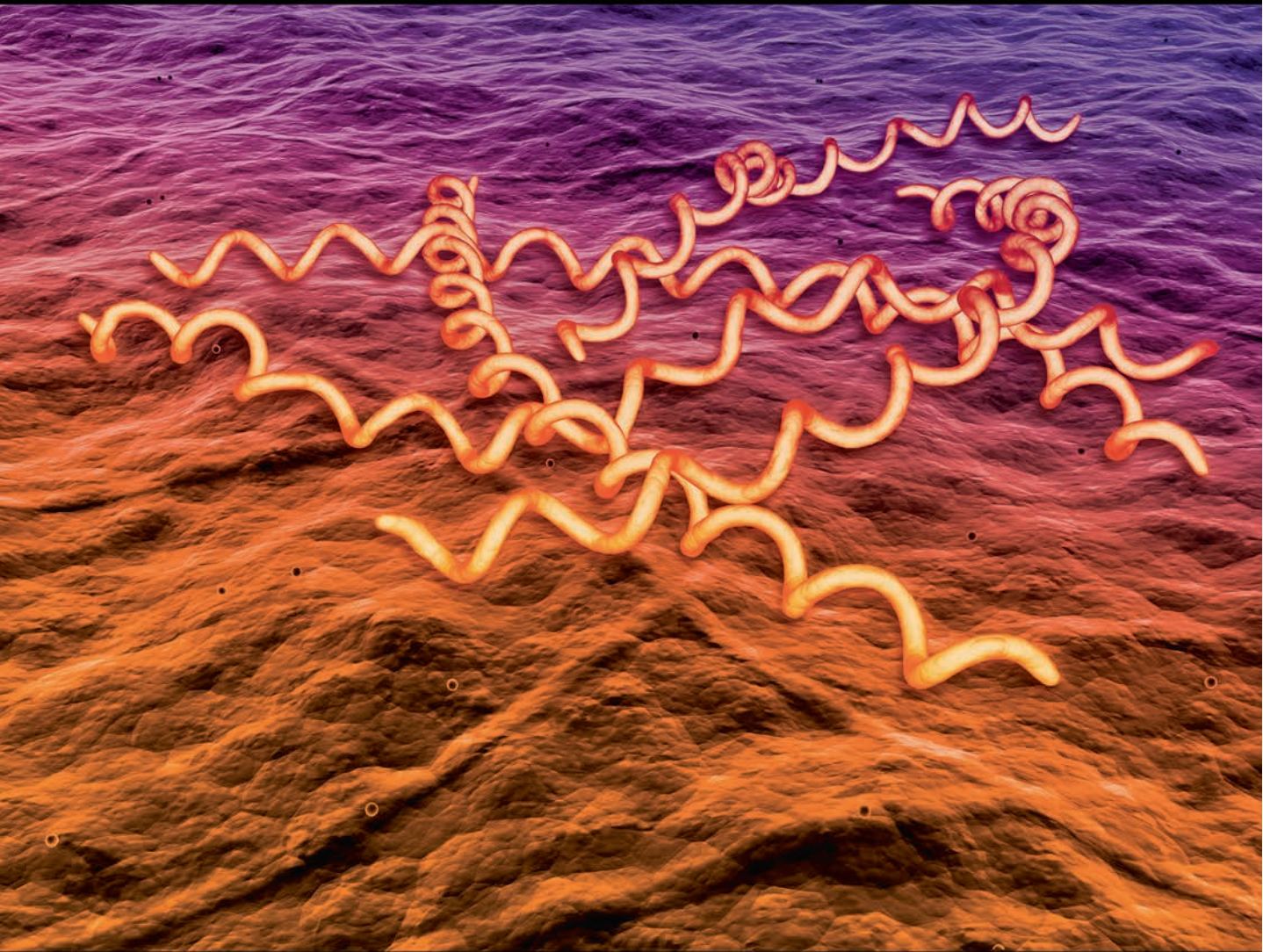
Размышляя над своим открытием 30 лет спустя, Фогль написал: «Мы были убеждены, что наблюдаем лучшую стимуляцию диуреза в истории... Мы неоднократно могли воспроизводить эти удивительные результаты, вызывая потоп по желанию, к своему удовольствию и удовольствию пациентов».

Несмотря на то что мербафен вызывал впечатляющие эффекты, он был болезненный при инъекциях и мог приводить к повреждению почек. В 1924 г. его заменил мерсалил (салирган), такой же эффективный, но менее токсичный потенциальный препарат против сифилиса. Появились и другие органические соединения ртути. Более 30 лет ртутные диуретики пользовались бесспорным успехом как самые мощные и всегда эффективные мочегонные средства для выведения чрезмерного количества жидкости и натрия из организма.

Эти эффекты давались тяжелой ценой. У ртутных диуретиков иногда снижалась эффективность, и они оказывали токсичное воздействие на почки и печень – и, что самое страшное, могли привести к внезапной смерти через несколько минут после введения. Более безопасные препараты появились в 1950-х гг.

СМ. ТАКЖЕ Каломель (1793), Сальварсан (1910), Хлоротиазид (1958), Фуросемид (1966).

Возбудитель сифилиса – спиралевидная бактерия бледная трепонема, которая передается при половом контакте или внутриутробно от матери ребенку.



Четыреххлористый углерод

Джеймс Янг Симпсон (1811–1870)

Возможно, современному читателю будет трудно представить, что четыреххлористый углерод, в настоящее время жестко критикуемый из-за экологической опасности, применялся внутрь для лечения анкилостомной инвазии. Анкилостома – кишечный паразит, встречается, прежде всего, в тропическом и субтропическом климатах. Им инфицированы примерно от 600 млн до 1,3 млрд человек. Ходьба босиком по земле, загрязненной яйцами анкилостомы, может привести к инфицированию. Личинки проникают через кожу, мигрируют в кишечник и вызывают анемию.

Джеймс Симпсон, после того как внедрил в практику **хлороформ** в качестве анестезирующего средства в хирургии в 1847 г., изучал анестезирующие эффекты четыреххлористого углерода, химически очень схожего с хлороформом (химические формулы CCl_4 и CHCl_3 соответственно). Несмотря на то что это был чрезвычайно мощный анестетик, из-за своей токсичности он оказался непригодным, и его использование в качестве препарата отложили на 70 лет.

В 1921 г. Морис Холл, ответственный по зоологии в Министерстве сельского хозяйства США, сообщил, что четыреххлористый углерод обладал 100% -й эффективностью при устранении анкилостомидоза у собак. Он предположил, что его можно использовать у людей, и оправдал клинические ожидания. Однако в течение ряда лет четыреххлористый углерод заменил эффективный, но менее токсичный, тетрахлорэтилен.

Четыреххлористый углерод принес больше пользы в промышленности, чем как лекарственное средство. Невоспламеняющийся, не вызывающий коррозии, легко доступный и очень недорогой, он изначально использовался как вещество для гашения пламени в огнетушителях, растворитель для сухой чистки, пятновыводитель, стартовый материал при синтезе хлорфторуглеродистых (ХФУ) хладагентов, а также как средство для удаления лака с ногтей.

Выявленные токсические эффекты, возникавшие после вдыхания паров четыреххлористого углерода в плохо проветриваемых помещениях, привели к отказу от него в 1990-х гг. Ранние симптомы отравления – изменение поведения, потеря сознания и дыхательная или сердечная недостаточность. Однако чаще встречается поражение печени и почек после многократного воздействия этого вещества.

СМ. ТАКЖЕ Хлороформ (1847), Празиквантел (1972).

Инфицирование анкилостомой бессимптомно. Самые тяжелые последствия инвазии – анемия и белковая недостаточность из-за дефекта внутренней стенки тонкой кишки, куда внедрился паразит. У детей потери железа и белков замедляют рост и вызывают отставание в умственном развитии.



Инсулин

Джон Джеймс Рикард Маклеод (1876–1936), Фредерик Грант Бантинг (1891–1941), Джеймс Бертрам Коллип (1892–1965), Чарльз Герберт Бест (1899–1978), Фредерик Сенгер (1918–2013)

Основные подробности, связанные с открытием инсулина и его воздействием на лечение сахарного диабета, широко известны. Однако кто именно был его первооткрывателем, остается вопросом дискуссионным.

Пациенты с сильной жаждой и обильным мочеотделением встречались еще тысячи лет назад, и в I в. это состояние было названо «диабет» (от греч. «сифон»). В 1670-х гг. обнаружилось, что моча диабетиков содержит сахар, а в 1889 г. установлена роль поджелудочной железы в развитии болезни.

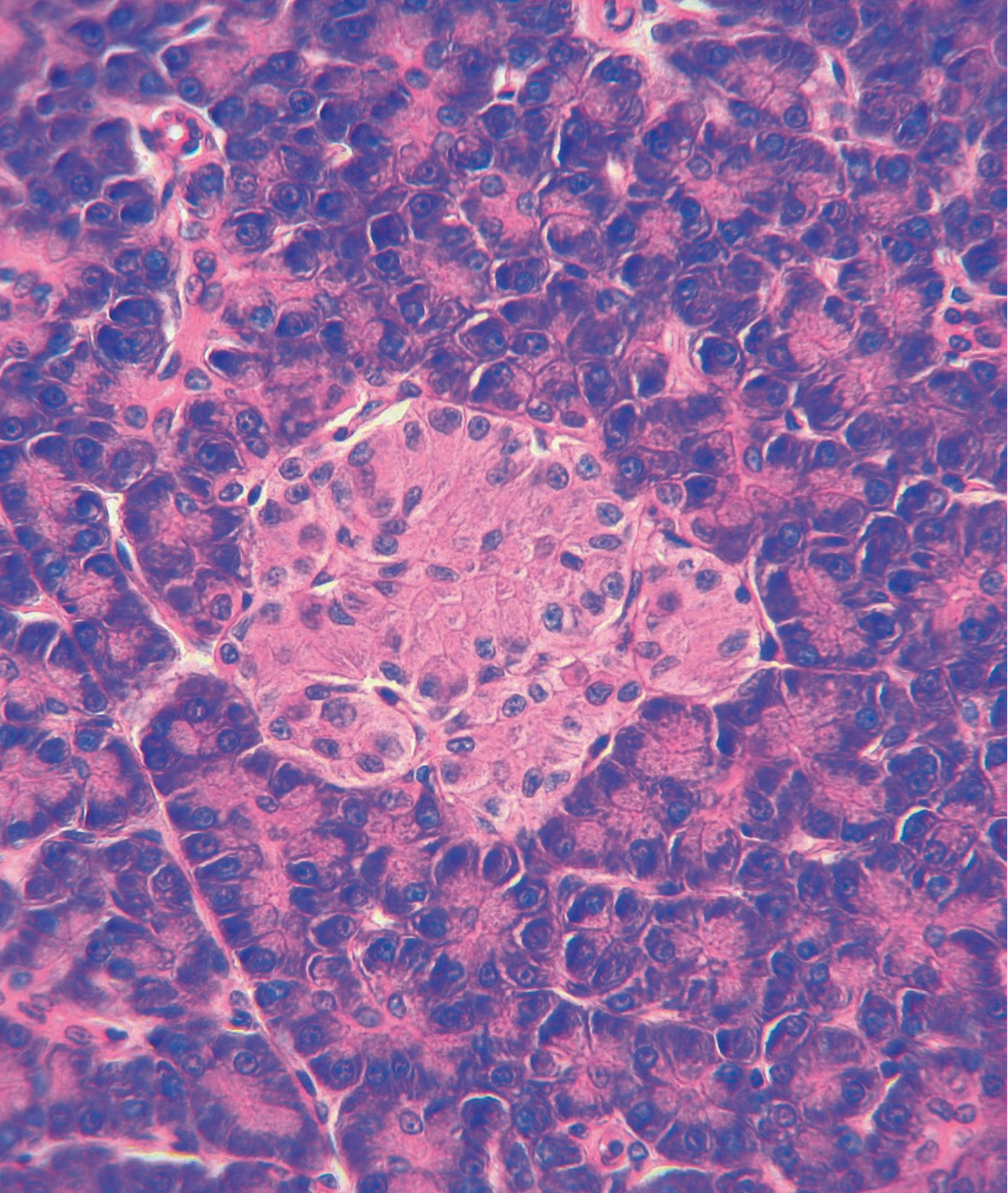
Канадский хирург Фредерик Бантинг в 1921 г. убедил профессора физиологии Университета Торонто Джона Дж. Р. Маклеода, чтобы тот позволил ему использовать его лабораторию и десять собак во время отпуска профессора. Бантинг заручился помощью Чарльза Беста, который собирался поступать в медицинский институт. Они выделили основу, снижающую содержание сахара, из поджелудочной железы собаки, а затем ввели ее другой собаке, больной диабетом, и эффект оказался положительным. После возвращения Маклеод дал Бантингу несколько полезных советов, увеличил время его пребывания в лаборатории и стал платить ему скромную зарплату.

Через несколько месяцев, в начале 1922 г., инъекции этого же экстракта спасли жизнь четырнадцатилетнему больному диабетом Леонарду Томпсону. Химик Джеймс Коллип помог усовершенствовать экстракт и технику его очистки, и вскоре облегчил состояние еще несколько десятков детей с этим заболеванием. В рекордное время в 1923 г. Бантинг и Маклеод получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине, но Бест остался незамеченным. Бантинг был возмущен такой оплошностью и поделился половиной своего денежного приза с Бестом. Маклеод, в свою очередь, разделил свое вознаграждение с Коллипом. В том же году компания *Eli Lilly* начала промышленное производство инсулина. Для контроля над уровнем сахара в крови диабетиков существуют четыре основных типа инсулина, которые различаются в основном по скорости начала и окончания действия.

Менее спорным было вручение в 1958 г. Нобелевской премии по химии Фредерику Сенгеру за то, что он определил последовательность аминокислот в молекуле инсулина.

СМ. ТАКЖЕ Инсулиношоковая терапия (1927), Премарин (1941), Человеческий инсулин (1982).

Здесь представлена микрофотография островков Лангерганса с большим увеличением. Эти островки, число которых в поджелудочной железе у взрослого насчитывает 1 млн, отвечают за образование инсулина. При диабете первого типа аутоиммунный процесс селективно разрушает островки.



Гексилрезорцинол

Фенол, первый антисептик – препарат, убивающий микробы на коже и хирургических инструментах, – появился в 1867 г. Он был эффективен, но довольно неразборчив в своей способности разрушать живые клетки как пациентов, так и бактерий.

В течение нескольких лет химики искали производные фенола, которые были бы более активны (т. е. активны при низких концентрациях), чем фенол, а также менее токсичны и не раздражали кожу пациента. Гексилрезорцинол был одним из таких препаратов, и его продолжают использовать по сей день, хотя и с меньшей частотой, в антисептиках первой помощи, жидкостях для полоскания рта и антисептиках для горла.

Бактерии, конечно, обитают не только на поверхности кожи, но и внутри организма. Они обсеменяют мочевой пузырь, вызывая инфекции мочевыводящих путей. В 1924 г. Веандер Леонард в Школе здравоохранения и общественной гигиены Университета Джона Хопкинса предложил использование гексилрезорцинола в качестве мочевого антисептика, антибактериального препарата, селективно скапливающегося в мочевых путях.

В статье газеты *The Evening Post* от 17 апреля 1926 г. прозвучали хвалебные слова в адрес гексилрезорцинола: «Доктор Леонард верит, что жизнь можно продлить. Болезнетворные микробы больше не смогут обосноваться в человеческом организме, но могут быть изгнаны, все до одного». Несмотря на эту оптимистическую оценку, появившиеся более эффективные сульфонамидные препараты и миндальная кислота в 1930-х гг. заменили гексилрезорцинол при лечении мочевых инфекций.

В эти же 1930-е гг. гексилрезорцинол вернулся в медицину. Он имел огромное значение как антигельминтное средство – препарат, используемый для лечения глистных инвазий (глистов). В отличие от большинства других подобных средств он был более эффективен в отношении различных видов червей, включая анкилостом, нематод, широких лентецов, власоглавы и остриц. Несмотря на то что гексилрезорцинол – не лучший выбор при лечении моноинвазий, это единственный эффективный препарат по своей способности лечить смешанные глистные инвазии. К тому же у него относительно низкая токсичность. В настоящее время гексилрезорцинол используется в виде таблеток для рассасывания при боли в горле.

СМ. ТАКЖЕ Фенол (1867), Четыреххлористый углерод (1921), Празиквантел (1972).

Это поперечный разрез круглого червя аскариды, самого большого и распространенного паразитного червя у человека. По данным «Справочника по паразитарным болезням», четверть населения Земли заражена этими глистами.



Эрготамин и эргоновин

Генри Халлет Дейл (1875–1968), Артур Штольц (1887–1971),
Альберт Хофманн (1906–2008)

История спорыньи уходит в Средневековье, поэтому неудивительно, что в начале XX в. фармаколог, лауреат Нобелевской премии Генри Халлет Дейл заинтересовался изучением ее фармакологических свойств. Экстракты спорыньи содержат поистине кладезь неизученных алкалоидов, образуемых грибом *Claviceps purpurea*, паразита ржи и других злаковых. В 1917 г. швейцарский биохимик Артур Штольц стал руководителем фармакологического исследования в компании *Sandoz* (ныне *Novartis*) в Базеле. Его задача состояла в том, чтобы выявить активные вещества в сырье натурального происхождения, и первым, чем он занялся, была спорынья.

Штольц выделил эрготамин в 1920 г. и эргоновин в 1935 г., последний одновременно в нескольких исследовательских группах в Англии и США. Эрготамин, эргоновин и родственные им соединения имели первичное лекарственное применение, а именно при лечении мигрени и послеродового кровотечения.

Противомигренозные эффекты эрготамина сложны и многогранны. Мигрень проявляется пульсацией (сначала сокращением, затем расширением) артерий головного мозга. Эрготамин препятствует этому. Его способность купировать приступ мигрени после инъекции значительна, но при частом применении в высоких дозах или у очень чувствительных пациентов он может вызвать симптомы эрготизма, исторически называемые «огнями Святого Антония», которые включают гангрену конечностей.

Акушерки использовали экстракт спорыньи сотни лет, чтобы вызвать сокращения матки и ускорить роды; часто они заканчивались мертворождением. Эргоновин в настоящее время используется в послеродовом периоде и после аборта для уменьшения кровотечения и ускорения сокращения матки.

Эрготамин и эргоновин – химические производные лизергиновой кислоты. При изучении их строения Альберт Хофманн, коллега Штольца в компании *Sandoz*, синтезировал диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД), обнаружив его психоделические эффекты в 1943 г.

СМ. ТАКЖЕ Спирт (10 000 до н. э.), Спорынья (1670), Алкалоиды (1806), Имитрекс (1991).

Спорынья, естественный источник эрготамина, использовалась при родах сотни лет для стимуляции схваток. Эта терракотовая статуэтка из Южной Америки изображает женщину во время родов.

