



*Под редакцией Владислава Дорофеева*

# ВЕЛИКИЕ ЛЕКАРСТВА

*В борьбе за жизнь*

# **ВЕЛИКИЕ ЛЕКАРСТВА В БОРЬБЕ ЗА ЖИЗНЬ**

Владислав Дорофеев (под ред.),  
Константин Анохин, Ада Горбачёва,  
Алёна Жукова, Полина Звездина,  
Галина Костина, Елена Мекшун,  
Наталья Мушкатёрова, Дарья Николаева,  
Екатерина Пичугина

Авторы:

Владислав Дорофеев (под ред.), Константин Анохин, Ада Горбачёва,  
Алёна Жукова, Полина Звездина, Галина Костина, Елена Мекшун,  
Наталья Мушкатёрова, Дарья Николаева, Екатерина Пичугина

Великие лекарства: В борьбе за жизнь / Коллектив авторов. ·

История лекарств неотделима от истории цивилизации и не менее увлекательна своими взлетами и падениями, войнами и подвигами, открытиями и приключениями. Но хотя нет ни одной безымянной таблетки, вакцины или препарата, имена их создателей часто остаются в тени. Наша книга — попытка хотя бы отчасти исправить эту несправедливость и рассказать о великих лекарствах, изменивших судьбы человечества. И их великих авторах. Это благодаря им сегодня остались позади чума, холера, туберкулез, оспа. Но появляются новые хвори и новые задачи. Долгая жизнь нашего современника ставит его перед лицом недугов, до которых наши предки не доживали. Что спасет нас в гонке с болезнью и смертью: персонализация лечения, своевременная и тотальная диагностика? Или речь должна идти о каком-то новом симбиозе фармацевтики и медицины? Так или иначе, едва ли мы когда-либо научимся обходиться без лекарств.

Сведения, изложенные в книге, могут быть художественной реконструкцией или мнением авторов.

# Содержание

<b>Часть I. Хроники фармации .....</b>	<b>6</b>
Нет ни одной безымянной таблетки, вакцины или препарата ( <i>В. Дорофеев</i> ).....	6
Парацельс после Цельса ( <i>Е. Мекшун, В. Дорофеев</i> ) .....	11
Вдумаемся в цифры потерь от болезней! ( <i>В. Дорофеев, Е. Мекшун, К. Анохин</i> ) .....	22
<b>Часть II. Великие лекарства .....</b>	<b>27</b>
Аспирин. Кислотный врач ( <i>А. Горбачёва</i> ) .....	27
Вакцина против оспы. Спасительный коровий гной ( <i>Н. Мушкатёрова</i> ) .....	33
«Виагра». Восставший прибор ( <i>В. Пичугина</i> ) .....	43
Витамины. А, В, С, D и другие целители ( <i>Н. Мушкатёрова</i> ) .....	51
Галоперидол. Страшная сказка с хорошим концом ( <i>Д. Николаева</i> ) .....	63
Герцептин. Ангел цели ( <i>Г. Костина</i> ) .....	70
Гидрокортизон. Мастер на все руки ( <i>Д. Николаева</i> ) .....	78
«Гливек». Рождение крови ( <i>Е. Пичугина</i> ) .....	85
Инониазид. Горючая смесь ( <i>Е. Мекшун</i> ) .....	93
Инсулин. Это сладкое слово «жизнь» ( <i>Г. Костина</i> ) .....	100
Кокаин. Нам осталось уколиться... ( <i>Е. Мекшун</i> ) .....	110
Лидокаин. Онемение ( <i>П. Звездина</i> ) .....	118
«Липримар». Чистильщик ( <i>Е. Пичугина</i> ) .....	125
«Лосек». Собачья судьба пациента ( <i>Е. Пичугина</i> ) .....	131
Нитроглицерин. Динамитный дух ( <i>А. Горбачёва</i> ) .....	139



«Нолвадекс». Берегите женщину (А. Жукова) .....	148
Пенициллин. Первый среди равных (А. Горбачёва) .....	154
«Прадакса». Антиинсульт (К. Анохин) .....	162
«Прозак». Таблетка послушания (А. Жукова) .....	170
«Тамифлю». Остановить мутацию (К. Анохин) .....	178
«Эновид». Ложь во спасение (П. Звездина) .....	186
Эфир. Сонное царство (Е. Мекшун) .....	194
<b>Часть III. В каждом доме</b> .....	<b>202</b>
Big Pharma (В. Дорофеев, при участии AIRM) .....	202
Сколько стоят год, два, три дополнительной жизни? (И. Бланарик, Boehringer Ingelheim) .....	203
Глоссарий .....	208
Список использованной литературы .....	214
Об авторах .....	223

*Сражение это никогда не закончится, потому  
что бой между страданием и успокоением,  
угасанием и выздоровлением, страхом и надеждой,  
жизнью и смертью бесконечен.*



Мы написали эту книгу, чтобы показать закулисные научных разработок, перелистать страницы истории фармации. Чтобы показать людей, которые много лет подряд, каждый день, каждое мгновение своей жизни посвящают созданию лекарств, которыми лечимся мы, будут лечиться наши дети и потомки. И это не просто красивые слова. Аспирином лечатся больше ста лет, а верному другу сердечников — нитроглицерину — уже около полутора столетий.

Лекарства, как и человечество, имеют свою историю. В ней были и годы затишья, и своя эпоха Возрождения, и даже революции. История фармации стала отражением истории людей и цивилизации и в то же время всегда играла в ней, пожалуй, одну из главных непубличных ролей. Сегодня сложно себе представить, как сложилась бы судьба человечества, если бы в свое время не были найдены вакцины от чумы, холеры, туберкулеза, наконец, от оспы — возможно, самой страшной болезни всех времен, и других недугов, уносивших миллионы и миллионы жизней, опустошавших страны и континенты, стиравших народы с лица земли. Ясно одно: не только врачей придумал Бог, но и фармацевтов. Надо еще посмотреть, кто первичнее — врач или фармацевт, тот, кто лечит, или тот, кто придумал средство для лечения, рецепт или таблетка.

Открыватели великих лекарств часто доказывали чудодейственность препаратов на себе, излечиваясь, то есть предлагая лечение, но при этом так до конца и не определив механизм воздействия на болезнь. По некоторым оценкам, до 20% существующих сейчас на рынке в разных странах препаратов не имеют точного объяснения механизма воздействия на болезнь.

В нашей книге будет описан и неоценимый вклад русской научной школы, российских ученых и врачей в мировую фармацию. Нам есть чем гордиться, ведь именно Россия, ее химическая, биологическая, медицинская школы воспитали ученых, которые спасли человечество от чумы и холеры в XIX веке и от туберкулеза, сыпного тифа и оспы в XX веке. Пример. В XX веке оспа унесла по всему миру



300 млн (!!!) человеческих жизней, а в конце 1960-х порождала ежегодно 10–15 млн непривитых людей. Предложение о глобальной ликвидации натуральной оспы впервые было выдвинуто на XI Всемирной ассамблее здравоохранения в 1958 году советской делегацией. И затем в течение нескольких лет в рамках этой программы СССР под

· Открыватели великих лекарств часто до-  
· казывали чудодейственность препаратов ·  
· на себе, излечиваясь, предлагая лечение, ·  
· при этом так до конца и не определив ме- ·  
· ханизм воздействия на болезнь. До сих пор ·  
· до 20% существующих на рынке в разных ·  
· странах препаратов не имеют точного объяс- ·  
· нения механизма воздействия на болезнь. ·

эгидой ВОЗ безвозмездно поставил в регионы, подверженные эпидемиям оспы, в общей сложности 1,5 млрд доз высококачественной оспенной вакцины (выпущенных на томском предприятии НПО «Вирион»). Мир победил оспу во второй половине XX столетия благодаря России, конкретно ученым,

химикам, фармацевтам, простым рабочим из Томска. Я был на этом предприятии в Томске, видел этот цех, где выпускалась противооспенная вакцина, — он расположен в невзрачном здании, но именно в нем в какой-то момент вершилась мировая история фармации. Это надо помнить и знать.

К слову, даже знаменитый Институт Пастера в Париже, который французы считают своим национальным достоянием, в конце XIX века был создан именно на деньги из России, в нем работал российский ученый Илья Мечников, в 1908 году ставший лауреатом Нобелевской премии в области физиологии и медицины.

Сегодня трудно спокойно говорить о российском здравоохранении. Разрушена некогда лучшая в мире всеохватная система диспансеризации населения, которая была создана в СССР, отсутствует система лекарственного страхования. Но даже сейчас — в условиях алогичного сокращения и слияния больниц, госпиталей и клиник, нескончаемых очередей в районных поликлиниках, в ситуации, когда скорая оставляет дома несчастных стариков, потому что в больницах нет места, и роженицы разрешаются от бремени в дороге, потому что медпункт в соседнем

райцентре закрыт в рамках оптимизации федеральных расходов на здравоохранение, на фоне бессмысленных и лукавых игр с перераспределением бюджетов в регионы — даже сейчас у нас достаточно оснований, чтобы зачесть вклад России в развитие медицины и фармации.

Современные российские кардиологи, хирурги, стоматологи, офтальмологи не только сохранили выдающиеся отечественные школы, но и сумели многократно приумножить их достижения, несмотря на все имеющиеся проблемы.

Но поскольку у нас книга все же о лекарствах, один простой пример. Предположительно в 2015 году по российскому проекту в Латинской Америке будет построен завод по выпуску современной российской вакцины от гриппа.

Очерки для этой книги написаны профессиональными журналистами, специализирующимися на темах здравоохранения, в частности медицине и фармацевтике. Надо сказать, что это особые журналисты, потому что они реально спасают человека, рассказывая о новостях, привлекая к проблемам здравоохранения чиновников и политиков, вдохновляя общество на благотворительность, даруя надежду больным людям. Они знают цену слову и здоровью. Хвала моим коллегам и соавторам!

Хочу особо поблагодарить Ивана Бланарика, генерального директора, и Ольгу Иссу, PR-директора российского подразделения частной немецкой фармкомпании Boehringer Ingelheim, одной из крупнейших в мире, которым я поведал свою идею книги о великих лекарствах, изменивших и меняющих человечество. Они откликнулись на мое предложение. И благодаря компании Boehringer Ingelheim наша книга дошла до читателя. Иван также, любезно согласившись ответить на мои вопросы (ответы на которые записала Ольга), сформулировал основные принципы функционирования глобального лекарственного рынка, большую часть которого создают около 50 крупнейших фармкомпаний мира, традиционно именуемых Big Pharma. Знать эти принципы полезно и простому пациенту, чтобы представлять структуру мирового фарм-

рынка — этой махины, что охватила все страны и континенты и продукция которой проникла в каждый дом на земле.

Глубокую признательность также хочется выразить: Владимиру Шипкову, Патрику Аганяну, Наталье Радуненко, Татьяне Щербенко, Алексею Шавензону, Юлии Орешниковой, Марине Рождествиной, Елене Янковской и многим их коллегам, а также врачам и ученым, специалистам и руководителям зарубежных и российских фармкомпаний, журналистам и экспертам, в беседах с которыми, а также при их участии родились идея и собственно книга.

Важное пояснение. У лекарственного препарата обычно бывает два названия: родовое — международное непатентованное название (МНН), происходящее от названия действующего вещества, и торговое (фирменное) название, под которым продукт выходит на рынок. В нашем списке за основу (за исключением препаратов, ставших именем нарицательным, таких как аспирин, пенициллин или инсулин и т.п.) мы взяли торговые марки, названия, под которыми лекарства можно найти в аптеках.

Разумеется, лекарств, которые изменили судьбу человечества, значительно больше, нежели упомянутых в нашей книге. В свой список мы включили препараты сегодняшнего и даже завтрашнего дня, значение которых еще не до конца осознано даже медицинским сообществом, а также совсем уж легендарные лекарства, например противооспенную вакцину, и те, что остаются в строю, несмотря на почтенный возраст (нитроглицерин, аспирин, пенициллин и т.п.).

А что? На финише книги я подхватил вирус. Сколько-то дней героически кашлял и пр., да и не до того было — требовалось завершить работу, но потом все же отправился к врачу; как и предполагал, пришлось купить антибиотик. Каково же было мое удивление, когда в инструкции к препарату (обязательно и всегда читайте инструкцию перед применением, причем полностью и до конца, особенно то, что напечатано мелким шрифтом, где может быть спрятано описание самых неприятных последствий применения

лекарства!) я обнаружил, что мой антибиотик сделан на основе пенициллина. А ведь этому лекарству больше 80 лет. Вот так-то.

## Парацельс после Цельса

• **П**ервыми лекарствами были растения, целе-  
• тельные свойства которых человек обнаружи-  
• вал опытным путем. Например, наблюдая за ле-  
• чебными действиями растений на животных. •

Наибольшее число растительных лекарственных средств знали в древней Индии — свыше 1000, чуть меньше — около 800 рецептов — содержал лечебник египтян — папирус Эберса, датированный XVII столетием до н. э. В китайской книге «Травник шеньон» описаны лекарственные свойства 240 растений, а в Древней Греции знали о целебных свойствах 230 растений. В Китае научились применять в лекарственных целях панты (рога молодого пятнистого оленя). В качестве лекарства применялись мед, женское молоко, змеиный яд и многое другое. Позднее с лечебной целью использовались органы животных, к примеру, печень. И это вовсе не чушь, как могло бы показаться сейчас. При некоторых глазных болезнях, например ксерофтальмии (ксероз или сухость роговицы) или гемералопии (куриная слепота), используются препараты с витамином А, в большом количестве содержащимся в печени животных.

В борьбе с многочисленными недугами человек научился использовать и соединения металлов — меди, железа, а также сурьму и мышьяк. В Месопотамии наряду с лекарственными растениями в медицине широко применялись различные масла и даже нефть. Одновременно человек открыл целебные свойства молока, топленого масла, жира, крови, костного мозга, желчи животных, птиц и рыб и даже их экскрементов.



Разумеется, недоказательная медицина серьезно оперировала весьма странными рецептами; например, один из препаратов для лечения мигрени предполагал в составе лекарства голову рака, зуб свиньи, кровь ящерицы, мозг черепахи, помет антилопы и внутренности кошки. Шарлатанство! Хотя кому-то, возможно, и помогало — эффект плацебо (лечение самовнушением) известен с незапамятных времен.

Уже в Древнем Риме ученый Авл Корнелий Цельс делил лекарства на общие средства, применяемые при ряде заболеваний, и специальные, используемые в отдельных

• Классификация древних лекарств схожа  
• с современной: уже тогда были известны  
• вяжущие, смягчающие, кроветворные сред-  
• ства, кровоостанавливающие, способствую-  
• щие образованию рубцов и гноя, а также  
• противоядия и др. В Китае тонизирующими  
• свойствами наделяли чай, табак и даже  
• мясо некоторых животных.

случаях. Одними из первых лекарств на основе растений стали болеутоляющие — анальгетики (с греческого «альгос» — боль), прежде всего пасленовые. В Древнем Египте, где люди первыми научились делать операции (даже трепанацию черепа), в качестве анестезии медиками применялись мак, табак и гашиш, обладаю-

щие наркотическими свойствами.

Лекарства растительного происхождения зачастую были сложны по составу, в состав специальных пластырей входило до 20–60 веществ.

Египетская медицина славилась дерматологическими препаратами. Особенно хорошо они готовили противогнилостные, накожные и косметические средства.

Особый смысл в борьбе с болезнями медицина всегда вкладывала в очищение организма. Древнеегипетские медики полагали, что в возникновении болезней виноваты злые духи и вредные вещества, содержащиеся в пище. Поэтому интерес привлекли растения, вызывающие рвоту, опорожнение кишечника, а также способствующие усиленному моче- и потоотделению, отходу газов и отрыжке, чиханию.

Классификация древних лекарств схожа с современной: уже тогда были известны вяжущие, смягчающие,

кроветворные средства, кровоостанавливающие, способствующие образованию рубцов и гноя, а также противоядия и др. В Китае тонизирующими свойствами наделяли чай, табак и даже мясо некоторых животных.

Одна из самых древних лекарственных форм — порошки. Со временем появились всевозможные каши, конфеты из фруктовых соков с добавлением сахара и лекарственных веществ и лепешки, которые готовили из сырого теста, добавляя лекарственные ингредиенты. Известны также с древних времен рецепты в формате микстур, настоев, отваров, мазей, паст, пилюль, втираний, компрессов, ванн, клизм, пилюль, суппозиторий, экстрактов, растворов, соков растений, эфирных и жирных масел, примочек, припарок, сборов, пластырей, горчичников, настоек, уксусомедов, а также косметических средств.

Средние века известны как времена алхимиков. Арабские ученые научились получать химические соединения: киноварь (ртутный минерал) для лечения сифилиса, сулему (дихлорид ртути) для терапии глазных и кожных заболеваний, сульфат меди, соду.

Благодаря арабам ассортимент лекарств обогатился новой формой — винными напитками. Медики назначали больным медовое вино, вино с девясилом, петрушкой и прочие — всего было известно 16 разновидностей таких препаратов. В те же времена появились и лечебные сиропы: из граната, цветков дикого винограда, розы, а также медовая вода.

Число ингредиентов в одном рецепте арабских медиков доходило до нескольких десятков. Особое место среди лекарств занимали териаки (противоядия), препараты на основе мяса змеи, которые считались средством от всех болезней.

Ибн Сина (Авиценна) первым рекомендовал современникам при приготовлении лекарств использовать «очищенную» воду (сейчас ее называют дистиллированной). Она быстро вошла в обиход и активно применялась для приготовления настоев, отваров, чая.

Тогда же научились для наружного и для внутреннего применения употреблять растительные масла из семян

(укропное, тыквенное, кунжутное) или из лепестков цветов (розы, ромашки). И эти знания до сих пор используются в лечебной практике.

Уже тогда Авиценна различал в лекарственном препарате главную и вспомогательную части — сегодня их называют основным действующим и вспомогательным веществами. К последним ученый относил разбавители, связывающие (склеивающие), увлажняющие, смазывающие и смягчающие вещества, «увеличивающие вязкость», консерванты (стабилизаторы), корригенты — основы для мазей, пилюль, суппозиторий (слизи, сироп, мед, сахар, варенье), которые использовались для устранения неприятного цвета, запаха или вкуса препаратов, «проводящие», пролонгаторы — усиливающие действие лекарственных средств, вещества для покрытия.

Среди прочих лекарственных форм особое место заняли настойки — их и сегодня можно увидеть в аптеках. Появилась эта лекарственная форма в XVI веке благодаря алхимику и врачу Парацельсу (слово «парацельс» означает «превзошедший» — это псевдоним древнеримского энциклопедиста и знатока медицины I века до н.э. Цельса; Филипп Ауреол Теофраст Бомбаст фон Гогенгейм — таково настоящее имя ученого), который впервые ввел в медицинскую практику спиртовые извлечения из растений (экстракты и настойки). Извлечения могли быть представлены в густой (содержание влаги не более 25%), а также сухой форме. Экстракты получали разными методами, но самым распространенным был предложенный Парацельсом — извлечение в сочетании с выпариванием.

В XVII веке в лекарственную практику прочно входит термин «фермент». Само явление ферментации было знакомо человечеству очень давно — с древности, когда готовили, к примеру, сыры и солод. Однако только теперь химик ван Гельмонт при обсуждении механизмов пищеварения выдвинул идею о роли ферментов и ферментации в живом организме. В 1833 году французский химик Ансельм Пэжян выделил из проросшего ячменя вещество диастазу, которое расщепляло крахмал до сахара быстрее

кислоты. Вскоре были выделены ферменты из животных организмов, в числе первых — фермент желудочного сока. Знакомо: на приеме у семейного доктора, терапевта, гастроэнтеролога часто слышишь: «Вам надо попить ферменты!»

В начале XVIII века было установлено, что в растениях помимо солей и кислот содержатся щелочные соединения. Первым ввел для них термин «алкалоид», то есть «похожий на щелочь», швейцарский ботаник и фармацевт Фридрих Вильгельм Мейсснер в 1819 году. За последующие 30 лет было выделено и описано большое число алкалоидов, в частности мощное мидриатическое средство — атропин, полезный при лечении подагры колхицин, обезболивающее и противокашлевое средство — кодеин, ядовитый алкалоид, используемый при ряде сердечных заболеваний, — стрихнин и кокаин — вещество, которое долго использовалось в медицине как обезболивающее.

Получили широкое применение и препараты желез внутренней секреции. В начале XIX века немецкий ученый А. Бертольд первым продемонстрировал действие «внутреннего секрета»: подсадив семенники в брюшную полость кастрированным петухам, он предотвратил посткастрационный синдром — потерю птицами драчливого характера и голоса, прекращение роста гребня и проч. К концу века была проведена первая успешная заместительная гормональная терапия ткани щитовидной железы для лечения микседемы (заболевания, обусловленного недостаточностью функции щитовидной железы или полной ее атрофией). В первой половине XX века было выделено в чистом виде большинство гормонов.

Нашему современнику сложно представить себе медицину, да и собственный быт, без антисептиков. Об их применении упоминали еще медики древности, однако даже к середине XIX века после операций пациенты часто умирали из-за инфекций. В 1865 году английский хирург Джозеф Листер впервые для лечения открытой раны применил повязку, смоченную в карболовой кислоте. С результатами сложно было спорить — инфицирования раны



удалось избежать. Так был открыт новый метод борьбы с бактериями — асептический, направленный на предупреждение попадания инфекции в рану. Тем не менее использование карболовой кислоты в качестве антисептика не было безоговорочным: карболовая кислота по причине своей токсичности сильно раздражает ткани. Хотя на сме-ну карболовой кислоте пришли новые, менее токсичные антисептики, во время Первой мировой войны для лечения огнестрельных ран асептического метода было недостаточно. Позднее антисептические средства нашли широкое применение для получения устойчивых водных

растворов лекарственных пре-паратов, применяемых в глаз-ной практике.

В 80-е годы XIX века полу-чили применение первые син-тетические болеутоляющие, жаропонижающие, анесте-зирующие средства (антипирин, фенацетин, анестезин и др.).

• По мере того, как среди его пациентов стала  
• расти доля искусанных бешеными волками  
• крестьян, которые приезжали к нему даже  
• из России, то есть с большим опозданием,  
• и потому подвергались смертельной опасно-  
• сти, Пастер согласился с открытием приви-  
• вочных станций вне Парижа.

Кроме того, в конце века было получено большое количе-ство сывороток и вакцин для профилактики и лечения за-разных болезней.

К концу XVII и в начале XVIII века от оспы ежегодно умирало около 1,5 млн человек, болело примерно 10 млн в год. В 1796 году английский врач Эдвард Женьер, выдвиг-нувший гипотезу о формировании невосприимчивости организма к натуральной оспе после перенесения относи-тельно легкой коровьей оспы, сделал прививку коровьей оспы мальчику, которого позже заразил натуральной оспой. Пациент не заболел. Еще позднее врач снова заразил его, но мальчик остался здоровым. С 1798 года вакцинацию стали применять в английской армии и на флоте. Но пона-добилось еще почти 200 лет, чтобы победить смертоносную болезнь. Только в XX веке оспа унесла, по некоторым дан-ным, по всему миру около 300 млн человеческих жизней, а в конце 1960-х поражала ежегодно 10–15 млн непривитых людей. И лишь в 1980 году на сессии Всемирной ассамблеи

здравоохранения было официально объявлено, что мир и его население «освободились» от страшной болезни.

Французский ученый Луи Пастер был потрясен открытием Дженнера о способности организма формировать невосприимчивость к оспе после заболевания или вакцинации. Он предположил, что метод вакцинации можно применить и к другим инфекционным заболеваниям. Первым объектом для экспериментов, которые утвердили ученого в его теории, стала куриная холера. Отсутствие рецидива инфекционной болезни после прививки Пастер назвал «иммунитетом» (лат. *immunitas* — освобождение от чего-либо). В 1881 году Луи Пастер разработал вакцину против сибирской язвы. Последним и наиболее известным открытием Пастера стала разработка вакцины против бешенства. 6 июля 1885 года первая прививка, оказавшаяся успешной, была сделана девятилетнему мальчику. Пастер первое время не давал разрешения на устройство прививочных станций вне Парижа, считая, что длительный инкубационный период позволяет пациентам добираться за помощью без риска для здоровья. Однако по мере того, как среди его пациентов стала расти доля искусанных бешеными волками крестьян, которые приезжали к нему даже из России, то есть с большим опозданием, и потому подвергались смертельной опасности, ученый поменял свое решение. В России только в течение 1886 года было открыто пять пастеровских станций: первая — Одесская, затем в Варшаве, Самаре, Санкт-Петербурге и Москве.

В 1888 году в Париже (в основном на деньги из России) под началом Пастера создан специальный институт по борьбе с бешенством и другими инфекционными заболеваниями. Такой же институт в России задумал генерал и общественный деятель, урожденный принц, впоследствии сенатор, Александр Петрович Ольденбургский, который после соответствующего «соизволения» на собственные средства купил на Аптекарском острове участок земли с несколькими постройками. В декабре 1890 года был освящен и торжественно открыт Императорский институт экспериментальной медицины.

К концу XIX века по всему миру бушевала холера — острая кишечная инфекция. Ученик Луи Пастера — русский врач и бактериолог Владимир Ааронович Хавкин начал опыты с вакциной против этого заболевания на кроликах. 18 июля 1892 года ученый ввел первую дозу противохолерной вакцины самому себе. Позднее в эксперименте согласились участвовать трое его друзей.

Делая доклад в Биологическом обществе по итогам этих экспериментов, Хавкин сообщил, что через шесть дней после второй прививки холера человеку не опасна. Однако первыми изобретением рискнули воспользоваться лишь англичане — в Индии в это время от холеры вымирали целые деревни, и туда предложили поехать Хавкину. В 1897 году королева Виктория наградила Хавкина одним из высших орденов Британской империи. Через год в Петербурге была создана лаборатория, где изготавливали лимфу Хавкина. Однако на смену холере в Индию пришла новая эпидемия — чума. Из Калькутты Хавкин перебазировавшись в Бомбей, за три месяца изготовил противочумную вакцину, и 10 января 1897 года испытал ее на себе. Этот день стал днем рождения Индийского национального института имени «махатмы Хавкина», который существует до сих пор.

К XX веку относится открытие вакцины против сыпного тифа (греч. «тиф» — дым, туман, помраченное сознание), который переносится вшами и блохами. Вспышки эпидемии сыпного тифа связаны с войнами (число его жертв часто превышало военные потери) и гуманитарными катастрофами. Только в 70–80-е годы XIX века российские врачи Осип Осипович Мочутковский и Георгий Николаевич Минх на собственном примере, заразив самих себя, доказали, что возбудитель сыпного тифа находится в крови больного. В конце XIX столетия были выработаны гигиенические меры борьбы с недугом. Однако серьезным шагом в борьбе с ним в 1908 году стало открытие, сделанное российским врачом и микробиологом Николаем Федоровичем Гамалеем, который предположил роль вшей и блох как переносчиков болезни.

Годом позже французский бактериолог Шарль Николь экспериментально подтвердил его теорию. По мере накопления знаний о сыпном тифе человечество все ближе подходило к разгадке средства победы над ним. Автором противосыпной вакцины принято считать врача из Австро-Венгрии Рудольфа Вайгля, предложившего метод изготовления вакцины из содержимого кишечника зараженных вшей. Основную трудность в создании вакцины составляла невозможность их культивирования обычными микробиологическими методами, связанная с потребностью этих бактерий в компонентах живых клеток животных или человека. Пермские врачи и микробиологи Алексей Васильевич Пшеничнов и Борис Иосифович Райхер предложили в 1943 году новую версию вакцины от сыпного тифа, названной вакциной Пшеничникова–Райхера.

К началу XX века относится история открытия еще одной группы препаратов – хорошо всем известных витаминов. Еще в XVIII веке было замечено, что употребление цитрусовых предотвращает цингу. Лимоны и другие цитрусовые вошли в рацион британских моряков. В 1911 году поляк Казимир Функ выделил кристаллический препарат, который даже в малом количестве был способен излечить бери-бери (авитаминоз B<sub>1</sub>), и назвал его «Витамин» (от лат. *vita* – жизнь и англ. *amine* – амин). После того как был открыт витамин С, не содержащий аминовой компоненты, из слова *vitamine* убрали *e*, и появилось слово «витамин».

В 1912 году немецкий врач, химик, биолог, лауреат Нобелевской премии Пауль Эрлих установил, что химические вещества, содержащие мышьяк, способны погубить спирохеты и трипаносомы. Полученный им препарат сальварсан, обладающий лечебным действием при сонной болезни, сифилисе, возвратном тифе и фрамбезии, стал первым химиотерапевтическим препаратом. Эрлих же первым ввел термин «химиотерапия».

В 1928 году шотландский бактериолог Александр Флеминг в ходе рядового эксперимента обнаружил, что



плесень *Penicillium* вырабатывает вещество, убивающее бактерии. Ученый выделил молекулу, которую назвал пенициллином. Открытие этого вещества положило начало истории антибиотиков.

Во втором десятилетии XX столетия был получен гормон инсулин, благодаря которому человек получил возможность контролировать нарушения углеводного обмена (сахарный диабет). Спустя некоторое время появились разные формы инсулина длительного действия.

В 50-х годах прошлого столетия появились первые транквилизаторы (от лат. *tranquillo* – успокаивать) – средства, снимающие тревогу, страх, эмоциональную напряженность, а главное – противовирусные вакцины, в частности от оспы и полиомиелита.

Одно из наиболее важных открытий XX века – интерфероны, биологически активные белки человека. В 1957 году сотрудники Лондонского национального института ме-

• Цивилизационные достижения, новый об-  
• раз жизни, увеличение ее продолжительно-  
• сти скорректировали к началу XXI столетия  
• и список главных болезней человечества,  
• и методы их лечения.

дицинских исследований Алик Айзекс и Жан Линденманн случайно во время опытов открыли белок, вызывающий нарушение репликации (размножения) вирусов. Они назвали его «интерферон» (от англ.

*interfere* – мешать). Открытие стало итогом эксперимента с мышами – животных, болевших гриппом, не удалось заразить более опасными вирусами. После 20 лет исследований был доказан эффект интерферонов как противовирусных лекарств и как средств для терапии рассеянного склероза и некоторых видов рака.

Широкое применение в медицине получили препараты рекомбинантных белков человека: инсулин – для борьбы с сахарным диабетом, гормон роста, эритропоэтин – для лечения анемий.

В конце 50-х годов прошлого века почти одновременно было обнаружено антидепрессивное действие двух препаратов: ипрониазида и имипрамина. Спустя 30 лет были созданы современные антидепрессанты.

В 60-е годы XX века появилась первая противозачаточная таблетка. В 1952 году Жорж Пинкус предложил использовать прогестерон с целью предохранения от нежелательной беременности, через пару лет идея была успешно реализована на практике. Первые противозачаточные таблетки содержали очень высокую дозу гормонов, сопоставимую с годовой дозой, которую женщина принимает сегодня. В 1960 году для повсеместного применения были разрешены комбинированные противозачаточные таблетки.

Сытость, благополучие, борьба за здоровый образ жизни, а главное — прорывные достижения в медицине и фармации во второй половине XX века дали оглушительный эффект. Увеличивалась продолжительность жизни человека. Как следствие, массовый характер стали приобретать заболевания, до которых прежде люди в основном не доживали. В частности, обострилась проблема заболеваний, связанных с пожилым возрастом, в частности атеросклероза. С возрастом у человека уплотняются и теряют эластичность стенки артерий, что ведет к нарушению кровоснабжения органов с перспективой инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, инсульта. Ряд специалистов заявили об «эпидемии» атеросклероза, охватившей цивилизованные страны и пришедшей на смену эпидемии инфекционных заболеваний. Достойным ответом этой эпидемии стали препараты, которые способны снизить уровень холестерина в крови, — статины. Сегодня они рекомендованы при повышенном риске развития неблагоприятных исходов атеросклероза.

Цивилизационные достижения, новый образ жизни, увеличение ее продолжительности скорректировали к началу XXI столетия и список главных болезней человечества. На первое место устойчиво вышли неинфекционные заболевания (более 70%): системы кровообращения, бронхолегочные (например, астма) и сердечно-сосудистые заболевания (гипертония, ИБС, инсульт), онкологические и аутоиммунные (к примеру, псориаз, волчанка) заболевания, сахарный диабет (в частности, 2-го типа), болезни центральной нервной системы (деменция, болезнь Альцгеймера), а среди

инфекционных — ВИЧ, ротавирусная инфекция, но и наши старые знакомые грипп и туберкулез продолжают косить людей сотнями тысяч. Между тем и от новых угроз человек не застрахован: например, лихорадка Эбола, запустившая в человечество свои щупальца в 2014 году. Всего лишь дважды Совет безопасности ООН обсуждал меры противодействия инфекционным заболеваниям — обсуждение пандемии ВИЧ/СПИДа на СБ в начале 2000-х (тогда пандемию в мире удалось остановить; напротив, в России продолжается рост числа ВИЧ-инфицированных почти на 10% ежегодно, в 2013 году, по разным оценкам, в нашей стране было зафиксировано от 780 000 до 1,2–1,3 млн ВИЧ-инфицированных). Так вот осенью 2014 года на втором сугубо медицинском заседании СБ ООН обсуждалось стремительное распространение лихорадки Эбола. Кстати, обе инфекции — ВИЧ и Эбола — африканского происхождения. Что еще кроется в тропических лесах Африки?! Каждый год добавляет новые заболевания, растет число мутаций, болезни усложняются и персонализируются, требуя новых лекарств направленного действия, персонализированной медицины. А значит, новых открытий и новых открывателей.

## Вдумаемся в цифры потерь от болезней!

Возможно, чтобы не оставлять человека наедине с болью и немощью, Бог и придумал врачей и фармацевтов, которые открывают лекарства и способы их применения. И это сражение никогда не закончится, потому что бой между и страданием и успокоением, угасанием и выздоровлением, страхом и надеждой, жизнью и смертью бесконечен.

Человек смертен, и всегда найдется болезнь, чтобы унести человека в могилу. И недуг всегда первичнее таблетки.

Самый жуткий душегуб человечества за всю его историю (**оспа**) унес около 0,5 млрд человеческих жизней — больше, чем войны и прочие эпидемии вместе взятые.

По утверждению средневекового историка Фруассара, от **чумы** в начале XIV века погибла третья часть мира. В Европе вымерла как минимум четверть населения. По подсчетам ученых, в Европе чума унесла жизни 14–15 млн человек. В Англии последняя крупная вспышка чумы в 1665 году унесла около 100 000 жизней. В конце XIX века чума снова вспыхнула в Азии; только в Индии умерло около 6 млн человек. В 1654 году в полутора десятках городов России от эпидемии чумы умерло больше половины их населения.

В Санкт-Петербурге в 1831 году эпидемия **холеры** унесла в считанные дни жизни около 10 000 человек. Ежегодно происходит 3–5 млн случаев заболевания холерой и 100 000–120 000 случаев смерти от холеры. В Индии с 1817 по 1860 год холера унесла жизни до 40 млн человек. Во время эпидемии холеры в 1848 году в России умерло более 1 млн человек.

В России в 20-е годы XX века **сыпной тиф** унес жизни 3 млн человек.

В 2012 году произошло около 207 млн случаев заболевания **малярией** и предположительно 627 000 случаев смерти от нее. В 2006-м зафиксировано 250 млн случаев заболевания, приблизительно 1 млн смертных случаев. В 2009-м малярия унесла жизни примерно 781 000 человек. От малярии в мире умирает вдвое больше людей, чем указывает статистика Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), — говорится в исследовании, проведенном на деньги благотворительного фонда Билла и Мелинды Гейтс и опубликованном в британском медицинском журнале *Lancet*. Малярия, которую переносят комары, в 2010 году унесла 1,24 млн жизней, подсчитали эксперты. В то же время официальные данные ВОЗ за тот же год дают цифру в 655 000.

В войнах XIX столетия в мире погибло в два раза меньше людей, чем от **туберкулеза**. Россия в первой мировой

войне потеряла 1,7 млн человек, в то время как от туберкулеза умерло 2 млн человек. В 2012 году 8,6 млн человек заболели туберкулезом, умерло в общей сложности 1,3 млн.

Вирусы являются причиной большинства острых **инфекций дыхательных путей**, которые в совокупности уносят более 4 млн человеческих жизней в год.

Испанский грипп, или **испанка**, был самой крупной пандемией гриппа за всю историю. В 1918–1919 годах, всего за 18 месяцев, во всем мире от испанки умерло приблизительно 50 млн–100 млн человек (2,7–5,3% населения Земли). Было заражено около 550 млн человек, или 29,5% населения планеты. Эпидемия началась в последние месяцы Первой мировой войны и быстро затмила это крупнейшее кровопролитие по масштабу жертв. В основном болезнь проходила без каких-либо симптомов, некоторые заболевшие умирали на следующий день после заражения.

Азиатский грипп (1957–1958 гг. — грипп H2N2). Погибли 70 000 человек. Первые потери от азиатского гриппа были зарегистрированы на Дальнем Востоке, после чего пандемия продолжила шествие по всему миру и в итоге добралась до США, где и погибло наибольшее число людей. Общая цифра смертей составляла 1–2 млн человек.

Гонконгский грипп (1968–1969), который был вызван другим вирусом гриппа, оказался средней тяжести. Этот грипп появился в Гонконге. От него пострадали в основном пожилые люди в возрастной группе около 70 лет. Всего более 34 000 смертей в США и около 700 000 во всем мире.

Четвертая пандемия (эпидемия, охватывающая группу стран, континентов) гриппа за 1968–1970 годы поразила около 2 млрд человек и унесла около 1,5 млн жизней.

По данным ВОЗ, в межпандемические периоды в мире в среднем около 1 млрд человек в год болеет гриппом, при этом у 3–5 млн из них развиваются тяжелые формы инфекции, а от 300 000 до 500 000 больных умирает.

По данным ВОЗ, ежегодно на земном шаре болеет различными **инфекционными заболеваниями** свыше 1 млрд человек. Ежегодно от **неинфекционных заболеваний** умирает более 36 млн человек.

На первое место по смертности в мире уже вышли неинфекционные заболевания.

Ежегодно от **сердечно-сосудистых заболеваний** (ССЗ) умирает 17 млн человек, от **онкологических** – 7,6 млн, от **респираторных болезней** – 4,2 млн, от **диабета** – 1,3 млн. В 2008 году от ССЗ умерло 17,3 млн человек – 30% всех случаев смерти в мире. Из этого числа 7,3 млн человек умерло от ишемической болезни сердца и 6,2 млн человек – в результате инсульта. В 2012 году от **инфаркта миокарда и инсульта** умерло 620 000 россиян.

К 2030 году около 23,3 млн человек умрет от ССЗ, главным образом от болезней сердца и инсульта, которые, по прогнозам, останутся единственными основными причинами смерти.

Ежегодно около 9,4 млн смертей в мире, или 16,5% всех случаев смерти, может быть обусловлено **повышенным кровяным давлением**.

По оценкам ВОЗ, в настоящее время в мире 235 млн человек страдают **астмой**. Примерно 10–12 млн испытывают приступы астмы. Уровень смертности в различных возрастных группах после снижения в 1970-х годах вырос в 1980-х на 46%.

Около 400 млн человек в мире страдает **диабетом**, что составляет примерно 6% взрослого населения мира. К 2035 году количество людей, страдающих этим заболеванием, приблизится к 600 млн. По прогнозам ВОЗ, в 2030 году диабет станет седьмой по значимости причиной смерти. Смерть по причине диабета и его осложнений происходит каждые десять секунд. Диабет уносит более 3 млн жизней в год.

По оценкам, в 2004 году 64 млн человек во всем мире страдали **ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких)**. Общая смертность от ХОБЛ в ближайшие десять лет возрастет более чем на 30%.

В 2012 году произошло 8,2 млн случаев смерти от **рака**. По прогнозам, число онкологических заболеваний будет продолжать расти от 14 млн в 2012 году до 22 млн в следующие десятилетия. Рак легких уносит примерно 1 млн

жизней в год. Глобальная смертность от рака к 2030 году возрастет на 45% по сравнению с уровнем 2007 года (с 7,9 млн до 11,5 млн случаев смерти).

Да что там рак?! По данным ВОЗ, от **диареи** умирают ежегодно 1,5–2 млн человек. В годовых отчетах по **острому аппендициту** указана летальность 0,3%, что создает впечатление относительного благополучия в этой области. В абсолютных цифрах эти десятые доли процента составляют 5000–6000 человек в год.

Похоже, ушло в прошлое время массовых смертей, эпидемий чумы, сыпного тифа, холеры, гриппа, когда умирали в одночасье миллионы, пустели города и страны в Сред-

ние века. Да что Средние века!

• Смерть и сейчас не разбирает между оли-  
• гархом и нищим, но складывается впечат-  
• ление, что теперь смерть знает каждую свою  
• жертву в лицо.

• В конце Первой мировой войны  
• от гриппа «испанка» умерло  
• больше, чем в сражениях, в во-  
• йне! То есть смерть косила всех  
не разбирая. Смерть и сейчас

не разбирает между олигархом и нищим, но складывается впечатление, что теперь смерть знает каждую свою жертву в лицо. Каждый год добавляет миру новые заболевания, увеличивается число болезней, число мутаций приводит к тому, что число больных орфанными (редкими) заболеваниями в какой-то момент может в сумме сравняться с эпидемиями прошлых столетий. Против СПИДа и рака нет лекарства, от сердечно-сосудистых заболеваний люди умирают ежегодно миллионами. Иными словами, не так все радостно. Что спасет: персонализация лекарств, своевременная и тотальная диагностика? Или речь должна идти о каком-то новом симбиозе, в котором сольются фармация и медицина? Новом качестве мирового и национальных моделей здравоохранения? Пускай смерть знает каждого в лицо — значит, и для каждого нужно найти его надежду, его лекарство, в борьбе за жизнь.

## Часть II

# Великие лекарства

### Аспирин. Кислотный врач

· **В**ек лекарства короче, чем век человека: наука ·  
· движется вперед, и чем дальше, тем стреми- ·  
· тельнее. Как и всё, лекарства устаревают. Появля- ·  
· ются более эффективные. Но аспирин не только ·  
· не устарел за сотню с лишним лет, но и демонстри- ·  
· рует новые стороны своего воздействия. Кажется, ·  
· он лечит все болезни — от простуды до инсульта. ·

Колыбель аспирина и владелец бренда — немецкий фармацевтический концерн Bayer. Аспирин в том виде, в каком мы его знаем, создали два химика этого концерна — Феликс Хоффман и Артур Айхенгрюн.

Как водится, существует и легенда. Отец Хоффмана страдал ревматизмом, испытывал боли, не мог передвигаться. Врачи прописали ему, чтобы уменьшить боли, салицилат натрия. Но после приема этого лекарства у него начиналась рвота. Любящий сын-химик нашел в химической литературе данные об ацетилсалициловой кислоте, которая была синтезирована Шарлем Герхардтом в 1853 году и обладала меньшей кислотностью. Работа Герхардта осталась малоизвестной в научном мире еще и по причине очень сложной технологии синтеза. Хоффман стал работать над улучшением органического синтеза ацетилсалициловой кислоты и сумел получить ее в очень чистом виде. Такое лекарство его отец смог принимать. В другом варианте легенды Хоффман создал новый препарат и испытал его на своем отце, страдавшем ревматизмом.

Как бы то ни было, в лабораторном журнале Хоффмана 10 августа 1897 года было записано, что длительное



нагревание смеси двух частей салициловой кислоты и трех частей уксусного ангидрида позволяет получить очень чистую салициловую кислоту в стабильной форме. Эту дату можно считать днем рождения аспирина. 10 октября 1897 года Ф. Хоффман описал способ получения почти чистой ацетилсалициловой кислоты, и ее испытания выявили высокую фармакологическую активность. Ацетилсалициловая кислота оказалась приемлемой по вкусу и не оказывала раздражающего действия.

Новому препарату дали название «аспирин», взяв букву «а» от слова *acetyl* (ацетил) и часть «спирин» от немецкого слова *Spirsaure*, которое, в свою очередь, произошло от латинского названия лабазника вязолистного (*Spirea ulmaria*) — растения, содержащего большое количество салициловой кислоты.

Впрочем, история аспирина началась гораздо раньше — за 4000 лет до нового открытия в конце XIX столетия в Германии. Египетские папирусы, которые датируются приблизительно 1550-ми годами до н.э., упоминают использование отвара из листьев ивы белой при многих заболеваниях. Гиппократ рекомендовал для утоления боли и жара сок из коры ивы. Лечебное действие ивы хорошо знали аборигены Америки — индейцы племени чероки.

Ива — первый источник аспирина. К середине XVIII века кора ивы была широко известным народным средством лечения простуд. В 1757 году английский священник Эдвард Стоун заинтересовался чрезвычайной горечью коры ивы, похожей на горечь хины, изготавливаемой из коры хинного дерева, — редкого и дорогого средства для лечения малярии. 2 июня 1763 года, выступая перед Королевским обществом, Стоун рассказал, что научился сбивать жар у больных с помощью настоя из коры белой ивы (*Salix Alba*).

К концу XVIII века лекари всей Европы знали, что ивовая кора помогает справляться с различными видами лихорадки, снижает температуру и снимает боль.

В 1828 году профессор Мюнхенского университета Иоганн Бюхнер сумел получить из ивовой коры экстракт в виде желтых кристаллов. По имени дерева он назвал

новое вещество салицином. На следующий год французский химик Анри Леру усовершенствовал метод Бюхнера. Через шесть лет химик из Берлина Карл Якоб Ловиг выделил салициловую кислоту из экстракта цветов таволги, а последний шаг в этой цепочке совершил итальянский химик Рафаэле Пириа. Он получил салициловую кислоту лабораторным способом — окислением салицина. В результате появилось вещество, ставшее основой аспирина.

В это же время врачи заметили, что салицин оказывает благотворное влияние на больных, страдающих ревматизмом. Правда, он отрицательно действовал на желудок, был не слишком сильным и к тому же недешевым. Чистая салициловая кислота была дешевле и эффективней салицина, но повреждала желудок сильнее, чем он. Салицин и салициловая кислота были противными на вкус и вызывали боли в желудке. Поэтому пациенты отказывались принимать их.

Владелец бренда «Аспирин» фирма Bayer первоначально занималась производством и продажей красителей и называлась тогда *Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer & Co.* Новый владелец, Карл Румпф, зять основателя фирмы Фридриха Байера, решил изменить профиль производства. Вместо анилиновых красителей он задумал выпускать лекарства и стал приглашать ученых из университетов, чтобы они работали над созданием медицинских препаратов.

Тогда и пришли в компанию Артур Айхенгрюн и Феликс Хоффман. После смерти Румпфа генеральным директором Bayer стал профессор Карл Дуйсберг, который начал экспериментировать с различными химическими веществами в поисках новых жаропонижающих средств. Ему удалось получить фенацетин, который применяют до сих пор, в частности в сочетании с аспирином.

Айхенгрюн и Хоффман работали над усовершенствованием салицина. Дуйсберг не верил в их успех. Но им удалось создать лекарство, о котором заговорили как о чудодейственном средстве. В 1899 году фирма Bayer начала производство препарата под названием «аспирин» в качестве анальгезирующего, жаропонижающего и болеутоляющего лекарства.

Аспирин стал торговой маркой Bayer. Уже в 1915 году его можно было приобрести без рецепта врача. Аспирин изначально продавали в виде порошка, и он быстро завоевывал популярность. К 1909 году треть всех продаж препарата приходилась на США. Аспирин стал неизменным спутником Энрико Карузо. Он упоминается в произведениях Франца Кафки и Ярослава Гашека.

В начале XX века аспирин был популярен и в России, в том числе при царском дворе. С аспирином связан эпизод, способствовавший упрочению положения Григория Распутина. К этому времени было известно, что аспирин снижает свертываемость крови (именно поэтому его используют для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний), но им собирались лечить страдавшего гемофилией цесаревича Алексея. А при гемофилии аспирин смертельно опасен. Григорий Распутин запретил давать мальчику новинку из Германии, чем и спас его.

После окончания Первой мировой войны ацетилсалициловая кислота продолжила свое триумфальное шествие, находя новые сферы применения. Во время эпидемии гриппа в Европе аспирин спас тысячи жизней. Обнаружилось, что добавление аспирина в воду для полива благотворно сказывалось на состоянии растений.

В течение столетия химики компании Bayer, а также другие исследователи предпринимали многочисленные попытки изучить влияние изменений в строении производных салициловой кислоты на их активность и таким образом найти соединения, имеющие превосходство над

аспирином. Исследовали влияние длины цепи ацетильной группы аспирина и различных заместителей в цикле. Изучали различные соли аспирина — кальциевую, натриевую,

литиевую, а также лизинацетилсалицилат, которые лучше растворимы в воде, чем сама ацетилсалициловая кислота.

Присутствие ацетильной группы в составе аспирина — условие фармацевтического действия. Часть

• Аспирин — один из наиболее распростра-  
• ненных в мире медикаментов. В течение  
• ста лет в среднем выпускалось по 10 млрд  
• таблеток аспирина в год.

из перечисленных выше соединений была введена в медицинскую практику, и хотя некоторые препараты имели перед аспирином преимущество (особенно при лечении ревматизма), ни один из них не завоевал столь широкой популярности.

В 1948 году американский врач Лоуренс Крэйвен опубликовал результаты своего смелого эксперимента. Он выписывал аспирин сердечникам, считая, что это принесет им пользу, хотя не вполне понимал механизм его действия. И действительно, аспирин снижал риск возникновения инфаркта. В наше время каждый четвертый человек, принимающий аспирин, использует его именно с этой целью. В Британии даже переименовали старинную поговорку «Одно яблоко в день — и забудешь про докторов» на «Одна таблетка аспирина — и проживешь без врачей».

В 1952 году был синтезирован аспирин с пониженным содержанием активного вещества, предназначенный для детей, а в 1969 году лекарство было включено даже в аптечки астронавтов.

Аспирин — один из наиболее распространенных в мире медикаментов. Показания к применению его в последние годы значительно расширились, на первый план выходит антитромботическое действие. Аспирин вынуждены принимать пожизненно больные с протезами клапанов сердца с целью профилактики тромбообразования в области искусственных клапанов, после операции аортокоронарного шунтирования при ишемической болезни сердца, для профилактики повторных инфарктов миокарда, больные с преходящими расстройствами мозгового кровоснабжения с целью профилактики ишемического инсульта.

Не так давно открыли новые положительные качества аспирина. Предполагается, что он не только предупреждает инфаркт, но и снижает риск возникновения рака пищевода и толстой кишки. Опубликованы данные, согласно которым аспирин может использоваться для профилактики рака кожи и груди.

Компании Bayer пришлось сражаться за свои права на бренд. Поначалу она стала жертвой тогдашнего

германского законодательства, не допускавшего патентования лекарств и химических соединений. Этим воспользовались американцы. Поражение Германии в Первой мировой войне позволило победившим союзникам отвергнуть претензии Бауер и пользоваться не только формулой и технологическим процессом, но даже и названием «аспирин». Патентная борьба продолжалась долго, Бауер победил, но далеко не везде. Например, Советский Союз пренебрегал копирайтом немцев и выпускал аспирин под одноименным названием. Только в 1999 году — наверное, в честь столетия со времени появления препарата — Россия тоже признала копирайт Бауер.

Право выпускать лекарство под названием «аспирин» принадлежит Бауер, а другие компании производят тот же препарат под иными наименованиями: «Аспирин Упса», «Аск-С», «Плидол-С», «Форталгин», «Солуцетил», «Аспро-С», АСС, «Тромбо АСС» и др.

В настоящее время в России предлагают более ста различных болеутоляющих средств, и почти все они содержат в качестве основного ингредиента аспирин. Его под разными названиями выпускают многие фармпредприятия: «Вертекс», «Синтез», «Канонфарма», «Медисорб», «Уралбиофарм» и другие.

Общий масштаб производства аспирина в мире составляет ежегодно тысячи тонн. В 1950 году аспирин был включен в Книгу рекордов Гиннесса как самое продаваемое обезболивающее. В 1999 году, отмечая столетие аспирина, фармацевтические компании заявили о продаже триллиона таблеток. Иными словами, в течение ста лет в среднем выпускалось по 10 млрд таблеток аспирина в год.

## Вакцина против оспы. Спасительный коровий гной

Терроризируя человечество на протяжении веков, оспа унесла, по некоторым данным, около полумиллиарда человеческих жизней, заняв устойчивое первое место среди самых страшных болезней-убийц. Беспрепятственное господство страшной болезни продолжалось до тех пор, пока в конце XVIII века ей не бросил вызов английский сельский врач Эдвард Женьер, а во второй половине XX века томское предприятие НПО «Вирион», на котором было произведено 1,5 млрд доз высококачественной оспенной вакцины, поставленных тогда СССР совершенно бесплатно в разные регионы мира под патронатом ВОЗ.

Натуральная оспа (на латыни — *Variola*, *Variola vera*) или, как ее еще называли, черная оспа — очень заразная инфекция, которую вызывают два вида вирусов: *Variola major* (летальность 20–40%, а иногда намного выше) и значительно менее смертоносный — *Variola minor* (летальность 1–3%). Точное время появления вируса не определено, но считается, что он эволюционировал 16 000–48 000 лет назад. Старейшие заслуживающие доверия медицинские свидетельства существования оспы обнаружены в Индии (1500 год до н.э.), Китае (1122 год до н.э.) и Египте (1145 год до н.э.). Следы оспы найдены, в частности, на мумифицированном теле фараона Рамзеса V. Не исключено, что именно от этой болезни он умер.

Согласно одной из наиболее распространенных версий, в Индию оспу завезли египетские торговцы. В Китае эпидемия оспы впервые вспыхнула в IV веке, а в середине VI века не пощадила Корею. В VI веке оспа из Китая добралась до Японии, нанеся ей сокрушительный удар — во время эпидемии 735–737 годов умерла треть ее населения.

Страх перед страшной болезнью нашел отражение в язычестве — насчитывалось по меньшей мере семь

божеств оспы. В Индии, например, существовал культ богини оспы — Мариатале, которую следовало всячески ублажать. Она представлялась как вздорная молодая женщина в красной одежде. По преданию, рассердившись однажды на своего отца, она бросила ему в лицо золотое ожерелье. Там, где бусинки коснулись кожи, появились пустулы — гнойники, которые являются одним из признаков заболевания.

В VI столетии оспа «поселилась» в Византии. С того же века и по сей день болезнь известна под ее латинским названием *variola*, которое в 570 году впервые употребил епископ Марий Аваншский. В VIII веке оспа охватила Италию, Испанию и Францию.

К XVI столетию болезнь хозяйничала по всей Европе. Немудрено, что и Новый свет появлению оспы обязан европейцам — испанским и португальским конкистадорам. В Америке она унесла миллионы жизней, уничтожила целые племена коренного населения.

Оспа стала главной причиной смерти европейцев в XVIII веке, унося ежегодно около 400 000 жизней. Заболеваемость оспой на континенте достигла такого масштаба, что у немцев в Средние века родилась пословица «Немногие способны избежать оспы и любви», а французские полицейские в XVIII веке во время розыска людей в качестве особой приметы указывали: «Знаков оспы не имеет».

Мы наверняка никогда не узнаем, как звали того жителя древнего Китая, который решил ввести здоровому человеку жидкость из пузырьков больных легкой формой оспы. Мы даже не знаем, был ли этот человек мужчиной или женщиной. Но известно, что именно этот способ, названный позднее вариоляцией, или инокуляцией, был использован в Китае, по одним данным, в VI веке, по другим — в X веке. Первым письменным источником, в котором содержится информация о таком способе защиты от страшной болезни, стал трактат «Правильное лечение оспы», авторство которого, как полагают, принадлежит буддийским монахам XI века.

В Китае использовали несколько способов инокуляции, которые позволяли минимизировать возможность заражения тяжелой формой оспы и создать максимум возможностей, чтобы человек приобрел иммунитет. Чаще всего человеку либо вкладывали в нос кусочки материи, смоченные гноем из пустул, либо вдували порошок, в который растирали оспенные корочки. При этом китайцы брали оспенный материал не у больного, а у человека, который прошел инокуляцию и у него образовались корочки. Кроме того, древние китайские медики знали отличие между двумя вирусами оспы и брали материал для инокуляции у тех, кто страдал менее опасной формой заболевания. Несмотря на все эти знания, до XVI века инокуляция от оспы в Китае в целом была малоизвестна и не находила широкого применения.

В Индии также использовалось несколько способов инокуляции. Наибольшее распространение получило прикладывание корочек или гноя из пустул больного к неповрежденной или же слегка расцарапанной коже здорового человека.

Из Китая и Индии техника инокуляции стала распространяться торговцами, путешествовавшими далеко за пределы двух стран. Вариоляция получила известность и широко применялась в Османской империи, где она появилась приблизительно в 1670 году благодаря черкесским торговцам. Женщинам с Кавказа, которые благодаря своей легендарной красоте были желанны в гаремах турецких султанов, в детстве делалась вариоляция на тех частях тела, где рубцы были меньше всего заметны.

В Европу вариоляция пришла в начале XVIII века с прибытием путешественников из Стамбула. В Англии об этом способе борьбы с оспой узнали благодаря двум греческим врачам и английской аристократке. В 1714 году Лондонское королевское общество получило коммюнике от Эммануэля Тимониса, а двумя годами позже — подобное послание от Яковоса Пилариноса, в которых описывался турецкий метод кожной инокуляции. Несмотря на серьезность представленных работ, два греческих врача не смогли убедить



своих английских коллег в пользу инокуляции — и это в то время, когда оспа свирепствовала в Англии.

Человеком, ответственным за распространение инокуляции в Англии, стала путешественница и блистательная писательница Мэри Уортли Монтегю. У нее были личные счета с этой болезнью. В 1712 году от оспы умер ее старший брат, а в 1715-м ею переболела и сама Мэри — болезнь навсегда оставила на ее лице шрамы. В 1717 году ее муж был назначен послом в Стамбул. Через две недели после приезда она написала письмо своей подруге Саре Чисуэлл (умерла от оспы девятью годами позже), в котором рассказала о практиковавшемся в Турции способе инокуляции. Монтегю была настолько решительно настроена на то, чтобы остановить болезнь, и настолько уверовала в эту технику, что в 1718 году приказала посольскому врачу Чарльзу Мэйтлэнду сделать инокуляцию своему пятилетнему сыну. Возвратившись в Лондон в 1721 году, она убедила Мэйтлэнда в присутствии других врачей сделать инокуляцию своей четырехлетней дочери. Среди врачей был Ганс Слоан, президент Лондонского королевского общества и врач королевской семьи. Об «эксперименте» стало известно принцессе Уэльской и другим членам королевской семьи. Врачу Чарльзу Мэйтлэнду было разрешено произвести инокуляцию семи преступникам, которым было обещано помилование, если они примут участие в так называемом королевском эксперименте. Все семеро прекрасно перенесли инокуляцию. После этого Мэйтлэнд провел вариоляцию шести детям в Лондоне и успешно вылечил двух дочерей принцессы Уэльской. После этого вариоляция начала распространяться по Англии и далее по всему континенту.

Вариоляция добралась до России в 1768 году. 12 октября английский врач Димедаль провел ее Екатерине II и ее сыну Павлу. Семилетний мальчик Саша Марков, у которого был взят соскоб оспенных пузырьков, получил дворянство и фамилию Оспенный, а лейб-медик Димедаль — титул барона и большое вознаграждение.

Несмотря на то что в защиту вариоляции раздавалось немало авторитетных голосов, ее распространение

в Европе проходило очень медленно. Хотя вариоляция неплохо защищала от оспы, а ее опасность была сравнительно невелика (согласно статистическим данным, из 300 человек, которым делалась инокуляция, умирал едва ли один), она нередко способствовала усилению оспенных эпидемий. Из-за этого, а также из-за критики метода со стороны ряда врачей в 1835 году вариоляция была запрещена в Пруссии, а в 1840-м — в Англии. Но это произошло уже после того, как Эдвард Дженнер сделал свое открытие и оно нашло признание.

Эдвард Дженнер родился 17 мая 1749 года в Беркли (графство Глостер, Англия). Он был шестым, младшим ребенком состоятельного священника преподобного Стефана Дженнера. Когда Эдварду было всего пять лет, умерли его родители. За Эдвардом стал присматривать старший брат.

Начальное образование Дженнер получил в приходской школе. Будучи деревенским мальчиком, он любил природу и пронес эту любовь через всю свою жизнь. Несмотря на интерес к классическим наукам, Эдвард решил изучать медицину и в 1761 году, когда ему было 13 лет, поступил на обучение к хирургу в Седбери недалеко от Бристоля. Здесь он получил неплохие медицинские знания и познакомился с хирургией. И именно здесь он услышал, как одна доярка сказала: «Я никогда не заражусь оспой, потому что у меня была коровья оспа. У меня никогда не будет ужасного рябого лица». Это было достаточно распространенное поверье.

В 1773 году Эдвард вернулся в Беркли, где жил вместе со своим старшим братом, и быстро преуспел как очень опытный и популярный сельский врач. Когда он только начал работать в Беркли, к нему стали часто обращаться с просьбой сделать инокуляцию от оспы. Делая вариоляции на протяжении многих лет, он заметил, что те

• Эдвард Дженнер собрал гной с вымени •  
: больной коровы, окунул в него кончик иглы :  
: и сделал царапину на руке жены чуть ниже :  
: локтя. Затем он повторил процедуру двум :  
: своим сыновьям. Дети перенесли прививку :  
: достаточно легко, а женщине не повезло. :

пациенты, которые ранее болели коровьей оспой (ее люди переносят легко), не заболевают натуральной оспой.

При этом он обнаружил, что коровья оспа не только предохраняла людей от заражения натуральной, но и могла передаваться от человека к человеку, оставаясь своего рода защитным механизмом. В начале 1780-х он сделал еще одно открытие: высыпания, которые появляются на вымени коровы и называются коровьей оспой, отличаются. И только один тип, с которым соприкасаются руки человека, вызывает защиту от натуральной оспы. Этот тип высыпаний Дженнер назвал «истинной коровьей оспой».

История большого прорыва хорошо известна. В мае 1796 года Дженнер встретил молодую женщину Сару Нелмес со свежим гнойничком коровьей оспы на пальце. 14 мая врач решился на рискованный эксперимент. Пригласив к себе Нелмес и абсолютно здорового восьмилетнего мальчика Джеймса Фиппса, Дженнер обмакнул ланцет в гнойничок на пальце Сары и сделал тем же медицинским инструментом маленький надрез на руке Джеймса. Через неделю легкое недомогание, которое появляется у людей при болезни коровьей оспой, у мальчика прошло, и он полностью выздоровел. 1 июля Дженнер пошел на еще более смелый эксперимент, сделав Фиппсу инокуляцию материала, взятого у больного оспой. Натуральной оспой мальчик не заболел и после повторных инокуляций. Он был защищен!

В 1798 году Дженнер выпустил на свои средства 75-страничную книгу, в которой на 23 примерах убедительно доказал, что коровья оспа является действенной защитой от натуральной. Работа Дженнера вызвала резкую критику со стороны многих врачей. Одни, будучи консерваторами, проявляли обычный в таких случаях скептицизм, другие нападали на Дженнера, поскольку имели серьезные финансовые интересы, связанные с вариоляцией.

Между тем метод Дженнера был признан и начал получать распространение вначале в Англии, а затем и за ее пределами. Этому способствовала и чрезвычайная активность автора по продвижению вакцинации. В России

вакцинация по методу Дженнера началась в октябре 1801 года. В 1802 году британский парламент в знак признания сделанного Дженнером открытия выделил ему грант в размере 10 000 фунтов стерлингов, а четыре года позже наградил его вдвое большей суммой. В 1804 году, несмотря на то что Англия и Франция находились в состоянии войны, Наполеон Бонапарт велел выбить медаль в честь открытия Дженнера, а в следующем году ввел обязательную вакцинацию во французских войсках.

Эдвард Дженнер умер 26 января 1823 года в зените славы. В память о нем в Кенсингтонских садах в Лондоне был воздвигнут памятник.

В 1881 году французский микробиолог Луи Пастер, которому удалось целенаправленно ослабить болезнетворность возбудителей ряда заболеваний и приготовить из них препараты для прививок, в честь Дженнера предложил называть эти препараты вакцинами, а процедуру их применения — вакцинацией (от лат. *vassa*, что означает «корова»).

Хотя Эдвард Дженнер считается создателем вакцины против оспы, он не был первым, кто целенаправленно привил коровью оспу человеку. Бросить вызов Дженнеру, оспорив его первенство, могли английский фермер Бенджамин Джести (1737–1816) из Йетмистера, графство Дорсет, и голландский учитель Петер Плетт.

Джести был знаком с поверьем, что люди, переболевшие коровьей оспой, никогда не заражаются натуральной. Сам он в детстве перенес коровью оспу, но очень беспокоился за жену Элизабет и детей. В 1774 году (за два с лишним десятка лет до первой прививки Дженнера), когда произошла очередная вспышка болезни, он собрал гной с вымени больной коровы, окунул в него кончик иглы и сделал царапину на руке жены чуть ниже локтя. Затем он повторил процедуру двум своим сыновьям. Дети перенесли прививку достаточно легко, а женщине не повезло. Ее рука сильно воспалилась, она впала в горячку. Но в конце концов Элизабет тоже полностью выздоровела и прожила после этого полвека. Слух о том, что

сделал Джести со своими родными, быстро разлетелся среди соседей, которые ожидали, что несчастные превратятся в коров или у них по меньшей мере вырастут рога. В 1797 году семья Джести переехала в Уорс Мэтрэверс на острове Пурбек. Именно здесь находятся свидетельства того, что Бенджамин вакцинировал других людей. В местной церкви есть табличка в память о некой Мэри Браун, на которой написано, что ее матери Абигель Браун сделал прививку Бенджамин Джести. Такую же надпись можно найти на могильной плите на местном кладбище. Кто знает, сколько еще спасительных прививок сделал Джести. Несмотря на доклад, подготовленный медицинской комиссией, Джести никогда не признавался пионером вакцинации. Все лавры и вознаграждение достались Дженнеру, который никогда не верил, что Бенджамин может быть признан первым.

Учитель Петер Плетт сделал прививку в 1791 году. Знакомый с техникой вариоляции, он во время работы в голландском Шонвайде узнал от доярок, что коровья оспа защищает от оспы натуральной. Позднее, когда Плетт был домашним учителем в Хасселбурге, Голштейн, он сделал прививки коровьей оспы двум дочерям своего работодателя и еще одному ребенку. Эти трое детей стали единственными, кто выжил во время эпидемии оспы в Голштейне тремя годами позднее. Правда, рука одного ребенка сильно воспалилась после прививки, и Плетт отказался от дальнейших экспериментов.

Несмотря на то что открытие Эдварда Дженнера достаточно быстро распространялось не только в Европе, но и на других континентах, понадобилось еще почти 200 лет, чтобы победить смертоносную болезнь. Только в XX веке оспа унесла по всему миру 300 млн человеческих жизней, а в конце 1960-х поражала ежегодно 10–15 млн непривитых людей.

Предложение о глобальной ликвидации натуральной оспы впервые было выдвинуто на XI Всемирной ассамблее здравоохранения в 1958 году делегатом СССР академиком РАМН СССР, директором Института вирусологии

им. Д.И.Ивановского Виктором Ждановым. В рамках этой программы Советский Союз безвозмездно поставил в регионы, подверженные эпидемиям оспы, в общей сложности 1,5 млрд доз высококачественной оспенной вакцины (выпущенной на томском предприятии НПО «Вирион»).

Последний случай заражения натуральной оспой естественным путем был описан в Сомали в 1977 году. Юноша по имени Мали Маоу Маалин успешно справился с болезнью. В 1980 году на сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения было официально объявлено, что мир и его население «освободились» от страшной болезни.

В настоящее время коллекции штаммов натуральной оспы находятся только в официально разрешенных лабораториях двух стран — России и США. Всемирная организация здравоохранения впервые рекомендовала уничтожить эти образцы почти 30 лет назад, однако оба государства не спешат отказаться от коллекций. Представители России и США неоднократно называли уничтожение коллекций несвоевременным, поскольку сохраняется вероятность новых вспышек болезни, не исключена возможность использования вируса в качестве биологического оружия и существует необходимость дальнейшего исследования вирусов.

Аспектов проблемы немало. Например, прекращение плановой вакцинации населения против оспы в начале 1980-х годов привело к тому, что поколение в возрасте до 30 лет не имеет иммунитета к ортопоксвирусным инфекциям. Кроме того, по данным НПО «Вирион» (единственное российское предприятие, где сейчас производится вакцина против оспы), проведенное в 2003–2004 годах исследование ранее вакцинированного против оспы населения Томской области показало, что прививки, сделанные более четверти века назад, не обеспечивают необходимую защиту против инфекции.

В то же время опасность заражения населения ортопоксвирусными инфекциями сохраняется, так как в природе существует резервуар вируса оспы обезьян, патогенного

для человека. По данным Всемирной организации здравоохранения, оспа обезьян распространена в основном в отдаленных районах государств Центральной и Западной Африки, богатых влажными тропическими лесами. Вирус оспы обезьян передается человеку от разных диких животных и распространяется среди населения путем передачи от человека человеку. От оспы обезьян нет лечения или вакцины, однако вакцинация против натуральной оспы оказывается на 85% эффективной в профилактике оспы обезьян.

В 1996–1997 годах в Заире и Конго были зафиксированы вспышки оспы обезьян среди людей. Многочисленные вспышки ортопоксвирусных инфекций фиксировались в 2000-х годах в США, Франции, Германии.

В связи с риском преднамеренного выброса вирусов оспы некоторые страны решили пополнить свои запасы противооспенных вакцин. Стратегический запас таких вакцин создан и Всемирной организацией здравоохранения.

## «Виагра». Восставший прибор

Первый в мире препарат для коррекции импотенции появился благодаря побочному эффекту средства, которым предполагали лечить сердечно-сосудистые проблемы (повышенное артериальное давление и стенокардию). Сердцу и сосудам лекарство не подошло, однако в паху устроило настоящую революцию, которую теперь называют второй сексуальной. К тому же, как выяснилось уже после появления «Виагры», проблема эректильной дисфункции оказалась не менее распространенной и не менее опасной, чем стенокардия.

Еще лет 20 назад вопрос о том, лечить или не лечить эректильную дисфункцию (ЭД), простите за каламбур, даже не стоял. По большому счету, лечить ее было нечем. Сегодня силденафил, известный под торговым названием «Виагра», — самое востребованное в мире средство для лечения эректильной дисфункции. Этот препарат-блокбастер регулярно принимают около 38 млн мужчин в 120 странах. Посчитано, что каждые 11 секунд в мире продается одна «голубая таблетка». Лекарство стало настолько популярным, что даже вошло в народный фольклор — о нем сочиняют анекдоты, его торговое наименование «присвоила» себе известная украинская группа.

Не будет преувеличением сказать, что изобретение первого в мире лекарственного средства для лечения эректильной дисфункции стало одним из главных символов фармации XX века. За открытие роли оксида азота в нашем организме, которое легло в основу разработки этого препарата, в 1998 году трое американских ученых (Роберт Ферчготт, Луис Игнарро и Ферид Мюрад) получили Нобелевскую премию по медицине и физиологии. И все же появление силденафила — это всего лишь счастливая случайность. Ведь ни у кого и в мыслях не было придумывать подобное средство.



Хотя, конечно, лечить мужскую половую слабость пытались и в древние времена. В течение тысячелетий люди предпринимали множество попыток найти простое, эффективное и безопасное средство для придания силы и крепости мужскому «достоинству». На Руси «невставуху» лечили заговорами, усиленными травяными настоями да кулинарными изысками типа жареных кошачьих яиц. Всего лишь полтора века назад именитые врачи предлагали импотентам такие иезуитские методы лечения, как электрошокотерапия пениса и его массаж крапивой.

В советские времена врачи брались лишь за самые тяжелые случаи импотенции (так раньше вполне официально называли эректильную дисфункцию). И не только потому, что проблему не принято было обсуждать вслух. Методы лечения были настолько радикальными, что, скорее, могли убить у пациентов всякое желание, нежели помочь им. Предлагалась либо операция, чреватая множеством побочных эффектов, после которой пенис навсегда оставался в приподнятом состоянии, либо не менее травматичная вакуум-терапия — пенис помещался в цилиндрическую колбу, из которой откачивали воздух, создавая приток крови в орган и вызывая эрекцию, которую закрепляли надеванием на орган латексного колечка (что следовало делать перед каждым половым актом). Относительно щадящими процедурами на этом фоне выглядели уколы в пенис.

Историю появления всем известной «голубой таблетки» относят к таким же революциям в медицине, как открытие рентгеновских лучей или пенициллина. К тому же изобретение первого в истории человечества лекарства от интимной проблемы, которую даже врачи раньше считали естественным спутником старения мужчин, дало толчок развитию целого направления медицины — медицины мужского здоровья.

В середине 1980-х годов в английском городе Сендвич (графство Кент) научная лаборатория фармацевтической компании Pfizer (Pfizer International) занялась исследованиями нового вещества, способствующего расслаблению

мышц и расширению стенок кровеносных сосудов. Этот эффект должен был лечь в основу препарата для терапии распространенных сердечно-сосудистых заболеваний. Выяснилось, что расширению сосудов и расслаблению гладкой мускулатуры препятствует фермент фосфодиэстераза 5-го типа (ФДЭ-5). Поэтому перед учеными стояла задача найти ингибитор — средство для его подавления. На поиски ушло три года. Наконец исследователи смогли синтезировать нужное соединение, которое сначала называли UK-92.480, а чуть позже — цитратом силденафила.

Итак, по задумке ученых цитрат силденафила должен был способствовать притоку крови к сердцу, понижая при этом артериальное давление, и оказывать благотворное воздействие на сердечную мышцу, а также уменьшать боли при стенокардии. Однако было обнаружено, что на практике подобного эффекта на кровообращение в миокарде вещество не оказывает. Оно действовало даже слабее, чем нитроглицерин в клинических дозах. В общем, проект оказался на грани закрытия. Спасла его счастливая случайность — неожиданный побочный эффект нового средства, который теперь считается основным. Первыми его обнародовали организаторы клинических исследований в Уэльсе — феномен даже получил название «уэльский». Выяснилось, что у большинства добровольцев, на которых испытывали препарат, возникает продолжительная и повышенная эрекция. Получалось, что вместо кровообращения в миокарде препарат усиливает кровоток совсем в другом месте.

Компания решила продолжить исследования на свой страх и риск — но уже не средства для лечения болезней сердца, а препарата для восстановления эрекции. Риск был действительно большим — до сих пор никто всерьез не оценивал реальные масштабы проблемы ЭД. Считалось, что она знакома лишь 5% мужчин старше 40 лет. Эти цифры были, как потом выяснилось, серьезно занижены: мужчины предпочитали не обсуждать свои интимные проблемы с врачами, а тем по большому счету нечего было предложить им для лечения. Но о том, что потенциал

востребованности нового средства огромен, стало известно гораздо позже. Так что значимость случайного открытия оценили, можно сказать, интуитивно.

В 1993 году начались первые клинические исследования силденафила среди мужчин с ЭД. Впоследствии препарат испытывали на 3700 мужчинах в возрастной группе от 19 до 87 лет. Организаторы клинических исследований вспоминают массу комических случаев, когда пациенты-добровольцы не хотели возвращать неизрасходованные таблетки, придумывая самые разные небылицы. В целом же в Pfizer отмечают, что прежде никогда не сталкивались с таким ажиотажем вокруг клинических испытаний.

Когда доказательств эффективности и безопасности набралось достаточно, встал вопрос о торговом наименовании новой таблетки. Задача была не из легких: исключить любую возможность иронического толкования на каком-либо языке мира. После серии мозговых штурмов было решено выбрать неологизм *Viagra* — производное от английского слова *Vigor* (энергия) и названия самого известного и крупного в США водопада *Niagara*. К тому же и первая буква *V* навевала ассоциации с победой (*Victory*). Название оказалось на редкость удачным, и сегодня его можно считать уже нарицательным.

27 марта 1998 года «Виагра» была одобрена FDA (*Food and drug administration* — Управление по безопасности пищевых продуктов и лекарственных средств США) для лечения ЭД. Именно эту дату принято считать днем рождения голубой таблетки.

В чем заключается лечебный эффект препарата? В ответ на импульс головного мозга цитрат силденафила активирует естественные механизмы кровенаполнения полового члена. В процессе стимулируется образование оксида азота, который способствует расслаблению гладких мышц кавернозных тел (эластичных полостей) пениса и расширению их сосудов. Кровь без преград поступает в половой член, создавая продолжительную стойкую эрекцию.

Если же говорить о биохимическом механизме действия «Виагры», то он базируется на подавлении

(ингибировании) белков ФДЭ-5, которые, в свою очередь, блокируют образование гуанилатциклазы — фермента, стоящего у истоков эрекции. Оксид азота активирует гуанилатциклазу, что способствует расслаблению гладких мышц кавернозных тел и притоку к ним крови.

С «Виагрой» было связано и множество скандалов. После первой эйфории в СМИ начали появляться истории о пациентах, которые ослепли, оглохли, посинели (!), а то и умерли после приема препарата. Во всех случаях Pfizer удалось выйти сухим из воды — никто так и не смог доказать прямой связи между приемом препарата и возникшим осложнением. Компании тем временем пришлось провести несколько клинических исследований, который доказали, например, что прием препарата не приводит к слепоте.

Медики отмечают, что появление нового класса лекарственных средств для лечения эректильной дисфункции дало толчок для развития нового медицинского направления. Ведь долгое время проблемы мужского здоровья не являлись объектом серьезных медицинских исследований.

Раньше считалось, что эректильная дисфункция — такая же неизбежная возрастная проблема, как появление лысины или седых волос. Сейчас это мнение признано глубоко ошибочным. Современные врачи уверяют, что мужчина должен быть готов к совершению полового акта и — главное! — способен его выполнить в любом возрасте. «Исторически секс считался прерогативой молодых, но теперь мы знаем, что сексуальная активность должна сохраняться в течение всей жизни», — говорит профессор Римского университета Ла Сапиенца Киара Симонелли.

Врачи говорят, что эрекция — это барометр здоровья мужчины. Ведь чаще всего нарушение потенции — это сигнал о неполадках в организме. ЭД является следствием таких серьезных заболеваний, как сахарный диабет, гипертония и атеросклероз. У 80% мужчин, обращающихся к врачу

- В процессе стимулируется образование окси-
- : да азота, который способствует расслаблению
- : гладких мышц кавернозных тел (эластичных
- : полостей) пениса и расширению их сосудов.
- : Кровь поступает в половой член, создавая
- : продолжительную стойкую эрекцию.
-

по поводу ЭД, был выявлен хотя бы один фактор риска возникновения сердечно-сосудистого заболевания. Врачи нередко называют ЭД «ишемической болезнью ниже пояса».

Кроме того, импотенция может оказаться побочным эффектом лекарственной терапии или оперативного вмешательства. Например, ее вызывают некоторые препараты для лечения гипертензии, сердечно-сосудистых заболеваний, аллергии, депрессии, тревожных состояний и язвенной болезни. Проблемы с эрекцией грозят и любителям вредных привычек – курения, злоупотребления алкоголем и даже переедания.

Эректильную дисфункцию специалисты определяют как неспособность достичь и сохранить эрекцию, необходимую для совершения полового акта.

После появления «Виагры» начались многочисленные исследования на предмет распространенности ЭД, и тут-то выяснилось, что расстройство эректильной функции оказалось массовым заболеванием среди мужчин. Кстати, именно благодаря «Виагре» в мире появились новые методы диагностики (Международный индекс эректильной функции, Шкала твердости эрекции). Сегодня известно, что около 50% мужчин в возрасте от 40 до 70 лет страдают легкой, средней или полной степенью импотенции. Например, в 1995 году импотенцией страдали 152 млн мужчин в мире. К 2025-му, по мере старения населения планеты, их число вырастет до 322 млн.

Результаты проведенных до настоящего времени в России и за рубежом исследований свидетельствуют о том, что с проблемой нарушения эрекции сталкивается как минимум каждый третий мужчина. Таким образом, эректильная дисфункция диагностируется у мужчин гораздо чаще, чем рак или сердечно-сосудистые заболевания.

Международный опрос Sexual Health and Overall Wellness («Сексуальное здоровье и общее самочувствие»), проведенный в девяти странах Центральной и Восточной Европы (в том числе и в России), Израиле и Турции в 2010 году, показал, что менее половины респондентов удовлетворены сексуальной жизнью. Для 67% мужчин

и 55% женщин секс оказался в числе жизненных приоритетов (для мужчин он стоит на третьем месте, для женщин — на восьмом). Однако 59% мужчин и 64% женщин признались, что своей сексуальной жизнью недовольны.

Опросы показывают, что мужчины, счастливые в сексе, с большей вероятностью удовлетворены своей жизнью, личными отношениями, чувствуют, что могут достигнуть желаемого результата, и любят общаться с окружающими. Врачи говорят, что нередко эректильная дисфункция становится причиной разрушения браков. «Хороший секс составляет 10% от отношений пары, а плохой секс — 90% отношений», — шутят медики. Именно секс способствует удлинению жизни, так как биологические процессы, происходящие в организме мужчины и женщины, благотворно влияют на организм, и ни одно лекарство в мире не способно сделать для здоровья то, что делает сексуальная активность.

Коммерческий успех «Виагры» был колоссальным. После выхода препарата на рынок начался настоящий ажиотаж. За первую неделю с момента поступления лекарства в продажу на него было выписано 2,9 млн рецептов. В итоге только в 1998 году компания Pfizer продала «Виагры» на \$1 млрд! Впервые в мировой фармацевтической практике вновь выведенный на рынок препарат по итогам реализации за первые 8,5 месяца вошел в своеобразный «Клуб миллиардеров».

Вдохновившись этим примером, за разработки подобных средств взялись и другие фармкомпании. Всего через несколько лет после триумфального появления «Виагры» на рынке со своими разработками в этой области вышли и другие фармацевтические концерны. В итоге силденафил стал родоначальником целого нового класса средств (группа ингибиторов ФДЭ-5 или донаторов оксида азота) для лечения сексуальных нарушений. Сегодня это самые широко назначаемые в мире препараты. Они эффективны у восьми-деяти мужчин из десяти. Однако все эти средства являются рецептурными — для их правильного использования просто необходима консультация врача.

Только врач может определить истинную причину ЭД — например, диабет, высокое давление или болезни сердца. А кроме того, лишь специалист способен обнаружить, есть ли противопоказания к такому лечению.

В то же время появилось огромное количество подделок под «Виагру» (в том числе с похожими названиями), которые по сей день продаются в Интернете. Кроме того, активизировались производители сомнительных БАДов для повышения эрекции, эффективность которых никакими исследованиями не подтверждена. Но у них есть одно достоинство: для их приобретения не нужен рецепт, то есть не требуется поход к врачу. По данным различных опросов, не более 10% мужчин, столкнувшись с проявлениями ЭД, обращаются к врачам из-за природной стеснительности — остальные решают вопрос самостоятельно. И до 80% мужчин с нарушениями половой функции не получают лечения.

Так что объемы продаж силденафила могли бы быть чуть ли не на порядок выше, если бы мужчины относились к своему здоровью более внимательно. И все же во многом благодаря появлению «Виагры» мужчины стали охотнее обсуждать проблемы своей интимной жизни. Подумайте только: количество представителей сильного пола, обращающихся к врачам по поводу проблем в сексуальной сфере, в течение десятилетия с момента появления препарата выросло вдвое! Теперь это не так страшно — ведь в 95% случаев ЭД лечится медикаментозными средствами.

Тем временем одной только областью урологии сфера использования «Виагры», похоже, не ограничится. Открытие роли оксида азота и цитрата силденафила в важных биохимических процессах имеет огромный потенциал применения. Исследования возможности использования силденафила в лечении заболеваний, не относящихся к сексуальной сфере, ведутся уже несколько лет. В частности, препарат показал неплохие результаты в терапии легочной гипертензии (в 2005 году получено одобрение FDA на его применение в этой сфере), болезни Рейно, восстановлении мозгового кровообращения, лечении почечной

колики. Ведутся исследования по поводу возможности применения силденафила для профилактики сердечных осложнений у больных мышечной дистрофией Дюшена. В России препарат исследовали в качестве средства для лечения расстройств мочеиспускания при аденоме простаты и антистрессового препарата. Израильские ученые подтвердили, что силденафил способен помогать военным летчикам справляться с хроническим недостатком кислорода и усталостью после полетов, а британцы изучают возможность применения «Виагры» для приспособления к смене часовых поясов. На сегодняшний день зарегистрировано уже 358 клинических исследований, в которых участвовал препарат. Так что нет сомнений — «голубая таблетка» нам еще покажет.

## Витамины.

### А, В, С, D и другие целители

· **Х**очешь что-нибудь спрятать — положи это ·  
· на самое видное место. Витамины, непосред- ·  
· ственно связанные с питанием, незримо сопро- ·  
· вождали человека на протяжении всего его су- ·  
· ществования, однако их открытие, по историче- ·  
· ским меркам, произошло совсем недавно, в конце ·  
· XIX века, стараниями российского ученого, врача ·  
· Николая Лунина. А сам термин «витамин» возник ·  
· только в самом начале XX века. ·

О том, что некоторые продукты растительного и животного происхождения способствуют предотвращению или даже избавлению от ряда болезней, людям известно очень давно. Например, древние египтяне, разумеется, не могли предполагать, что такая болезнь, как куриная слепота, связана с нехваткой витамина А, но они знали: от этого недуга помогает печень. Запеченную или жареную, ее



рекомендовали давать больным. Этот метод лечения отмечен и в трудах Гиппократов. То, что именно печень богата этим витамином, стало известно только в XX веке.

В 1330 году Ху Сыхуэй, главный лекарь китайского императора, отвечавший также за питание и напитки, представил книгу «Важнейшие принципы пищи и напитков». Ху Сыхуэй появился при дворе около 1315 года в качестве врача вдовствующей императрицы-матери, а затем и императрицы-супруги. Однако своей блестящей карьерой он обязан успешному лечению императора Жэньцзун Буян-ту-хана, страдавшего от острых болей в почках. Принимая овощной отвар, который изготовил Ху Сыхуэй, император вылечился за три месяца.

В своей трехтомной книге автор отмечал важность умеренности и разнообразия в еде, подчеркивал важность диет (в том числе для больных и детей), информировал о несовместимых продуктах и подробно описывал, как болезни связаны с дефицитом полезных веществ. При этом он настаивал на том, что многие недуги связаны с неправильным питанием и от них можно избавиться благодаря правильному выбору еды. Рецепты (94 блюда, 35 супов, 29 советов от старения) и ингредиенты (список включает 230 статей с комментарием об их питательности и воздействии) в этой иллюстрированной книге описаны в соответствии с их терапевтическим действием.

Серьезный вклад в копилку знаний о пользе тех или иных продуктов для здоровья человека внесли первооткрыватели новых земель. В 1536 году мореплаватель Жак Картье, положивший начало французской колонизации Северной Америки, был вынужден остановиться на зиму в Канаде, поскольку 100 членов его команды заболели цингой. Их спасли индейцы, которые предложили больным отвар из сосновой хвои.

Век спустя военный врач Британской Ост-Индской компании Джон Вудалл рекомендовал морякам есть цитрусовые, которые, как было известно с давних времен, обладают антицинговым эффектом. Однако этот совет не получил широкого распространения.

В 1747 году шотландский морской врач и основоположник морской гигиены в Великобритании Джеймс Линд, находясь в длительном плавании, провел эксперимент на больных цингой матросах. Он предполагал, что в борьбе с болезнью может помочь кислота. Разделив 12 человек на шесть групп, в стандартный рацион моряков он добавил первой группе сидр, второй — несколько капель эликсира на основе серной кислоты, третьей — уксус, четвертой — морской воды, пятой — два апельсина и один лимон, шестой — ячменный отвар с пастой из пряностей. Через шесть дней прогресс в лечении был отмечен только у пятой группы: один моряк смог нести службу, второй почти выздоровел. В 1753 году Линд опубликовал «Трактат о цинге», где предложил использовать лимоны и лаймы для профилактики цинги. Однако этот труд остался мало кем замечен. Тем не менее Джеймс Кук во время первого кругосветного путешествия ввел в рацион своих моряков солодовое сусло, кислую капусту и подобие сиропа из апельсинов и лимонов. Эффект был потрясающим: Кук не потерял от цинги ни одного матроса. Но понадобилось еще почти 50 лет, чтобы цитрусовые стали стандартной добавкой в рацион британских моряков. Правда, после этого матросы получили обидную кличку «лимонники». Время от времени вспыхивали и «лимонные бунты», когда матросы выбрасывали за борт бочки с лимонным соком.

Следующие 150 лет прошли под знаком накапливания знаний о питательных веществах, содержащихся в различных продуктах. В частности, ко второй половине XIX века считалось общепризнанным, что их пищевая ценность главным образом определяется содержанием белков, жиров, углеводов, минеральных солей и воды. И если все эти составляющие есть в пище, то она полностью отвечает биологическим потребностям человеческого организма. Однако эти выводы вступали в противоречия с многовековым опытом и знаниями, и прежде всего — наблюдениями врачей, отмечавших болезни, которые связаны с неправильным питанием, даже когда оно полностью соответствовало общепризнанным на тот момент времени требованиям.

Опыты продолжались. Выпускник Дерптского (ныне Тартуского) университета Николай Лунин проводил опыты на мышах, которых он кормил специально приготовленной пищей, состоявшей из хорошо очищенных элементов молока: казеина (белка), жира, сахара, солей и воды. Эти мыши не только плохо росли и теряли в весе, но и умирали. При этом мыши, которым давали натуральное молоко, чувствовали себя превосходно. В 1880 году 27-летний Лунин защитил докторскую диссертацию, в которой сделал следующий вывод: «... если, как вышеупомянутые опыты учат, невозможно обеспечить жизнь белками, жирами, сахаром, солями и водой, то из этого следует, что в молоке, помимо казеина, жира, молочного сахара и солей, содержатся еще другие вещества, незаменимые для питания. Представляет большой интерес исследовать эти вещества и изучить их значение для питания».

Несмотря на безусловную значимость этого открытия, научное сообщество, как это часто бывало в истории, встретило его с большим недоверием. К тому же последовавшие «по горячим следам» попытки других ученых получить те же результаты не увенчались успехом, что, скорее всего, было связано с некорректным проведением опытов — недостаточной чистотой ингредиентов.

Лунин переехал в Петербург, где вскоре стал авторитетным врачом-педиатром. В 1929 году журнал «Педиатрия» посвятил 50-летнему юбилею врачебной, общественной, научной и преподавательской деятельности Лунина отдельный номер, целиком составленный из статей его учеников. Кстати, из этих материалов следует, что в среде педиатров было хорошо известно, какое выдающееся открытие сделал их коллега. А вот организаторы I Всесоюзной конференции по витаминам, проходившей в Ленинграде в 1934 году, даже не пригласили его принять участие в работе форума. Впрочем, справедливость восторжествовала в родном для Николая Лунина городе Тарту, где его именем назвали улицу и переулок. Причем продолжением улицы Николая Лунина стала улица Витамийни.

В конце 1880-х голландский врач Христиан Эйкман, работавший в лаборатории военного госпиталя на острове Ява, обнаружил, что у подопытных цыплят развивались параличи, похожие на те, которыми страдают заболевшие бери-бери. Эта болезнь, нередко заканчивавшаяся смертью, очень часто встречалась у жителей Японии, Индии и других азиатских стран. При вскрытии цыплят стало понятно, что причиной параличей служит одновременное воспаление многих нервов. Эйкман назвал это состояние полиневритом и предположил, что болезнь может быть вызвана какой-то бактерией, которую он, впрочем, так и не обнаружил. Зато в ходе дальнейших экспериментов цыплята выздо-

«... если, как вышеупомянутые опыты учат, невозможно обеспечить жизнь белками, жирами, сахаром, солями и водой, то из этого следует, что в молоке, помимо казеина, жира, молочного сахара и солей, содержатся еще другие вещества, незаметные для питания». — Николай Лунин, русский ученый.

ровели. Тогда врач предположил, что причина — в рационе питания. Позднее он писал: «Работник вивария, как я впоследствии обнаружил, в целях экономии кормил цыплят рисом из больничной кухни. Затем на его место пришел другой сотрудник, который отказался кормить “гражданских” цыплят “военным” рисом». Под «военным» подразумевался очищенный рис, а цыплята, которые выздоровели, клевали неочищенный. Позднее Эйкман выяснил, что заключенные на острове Ява, которые питались очищенным рисом, заболевали бери-бери в 300 раз чаще тех, которые ели неочищенный рис. Он предположил, что в очищенный рис в процессе обработки может попадать какой-либо яд. Зато ассистент Эйкмана Герри Грийнс, который продолжал исследование бери-бери, в 1901 году предположил, что болезнь связана с нехваткой какого-то специфического питательного вещества. Пройдет еще пять лет, и Фредерик Гоулэнд Хопкинс назовет эти необходимые вещества «добавочными факторами».

В 1912 году Казимиру Функу, польскому химику, который был знаком с работой Эйкмана, удалось выделить из рисовой шелухи вещество, препятствующее развитию

бери-бери. Сегодня оно называется тиамином, или витамином В<sub>1</sub>. Но в свое время Функ предложил название *vitamine* — от латинских слов *vita* (жизнь) и *amine* (амин, азотосодержащее соединение).

Как ни странно, ни усилия первооткрывателя витамина Функа, ни работа Лунина не были по достоинству оценены Нобелевским комитетом. Самую престижную в научных кругах премию за открытие витаминов получили в 1929 году Фредерик Хопкинс и Христиан Эйкман.

Открытие витамина А произошло в 1913 году, когда две группы ученых — Элмер Макколлум и Маргарет Дэвис из Висконсинского университета, а также Томас Осборн и Лафайет Мендель из Йельского — независимо друг от друга пришли к выводу, что сливочное масло и желток куриного яйца содержат необходимое для нормальной жизнедеятельности вещество. Причем Макколлум обратил внимание, что оно хорошо растворялось в жирах и плохо — в воде. Ученый назвал это вещество «жирорастворимым фактором А», а «витамин» Функа — «водорастворимым фактором В». Позднее он также доказал, что витамин В — это не однокомпонентное вещество и за ним может стоять целая группа витаминов. Кстати, Макколлум выступал против придуманного Функом термина *vitamine*, поскольку считал, что это вещество не более важно для «жизни», чем другие питательные вещества, и не является «настоящим» амином.

В 1920 году английский биохимик Джек Сесиль Драммонд предложил переименовать «жирорастворимый фактор А» в витамин А, «водорастворимый фактор В» — в витамин В, а антицинговый фактор — в витамин С. При этом в слове *vitamine* он убрал букву «е», поскольку не все витамины содержали аминовый компонент. Таким образом, Драммонду удалось не только внести важную содержательную правку в это слово, но и весьма элегантно разрешить «заочный терминологический спор» между Макколлумом и Функом. В 1930-е годы английский биохимик внес личный вклад в изучение витамина А, выделив его в чистом виде.

Обнаружение четвертого по счету витамина (D) произошло в 1922 году. И вновь отличился Макколлум. Правда, произошло это «с подачи» английского ветеринара Эдварда Мелленби, который во второй половине 1910-х обратил внимание, что у собак, которых кормят рыбьим жиром, не бывает рахита. Это натолкнуло его на мысль, что рахит предотвращает либо витамин А, либо какое-то связанное с ним вещество. Новый эксперимент Макколлума заключался в том, что он кормил собак рыбьим жиром, в котором витамин А был предварительно нейтрализован. Тем не менее четвероногие быстро вылечились от рахита. Это позволило сделать вывод, что излечиться от рахита помогает какой-то другой витамин, который Макколлум назвал четвертой буквой латинского алфавита.

В 1923 году американский биохимик Гарри Стенбок продемонстрировал, что облучение пищи ультрафиолетом увеличивает содержание в ней витамина D. Годом позже американский физиолог Альфред Фабиан Гесс вывел формулу «свет = витамин D».

В последующие довоенные годы научная мысль шла по пути открытия новых и более глубокого изучения уже известных витаминов.

В 1922 году был открыт витамин Е. Это произошло после того, как Герберт Эванс и Кэтрин Скотт Бишоп экспериментальным путем установили, что крысы, которые питались лишь смесью казеина, сала, молочного жира, соли и дрожжей, были бесплодными. Репродуктивную функцию можно было восстановить, добавив листья салата или масло из зародышей пшеницы. Витамин Е, а точнее  $\alpha$ -токоферол (наиболее активное из восьми веществ, которые в совокупности называются витамином Е), был выделен Эвансом в 1936 году. Через два года химическая структура  $\alpha$ -токоферола была описана, и швейцарский химик Пауль Каррер смог его синтезировать.

В 1929 году датский биохимик Хенрик Дам выделил жирорастворимый витамин, который в 1935 году называли витамином К из-за его роли в свертываемости крови. В 1939 году в лаборатории Пауля Каррера впервые был выделен

из люцерны витамин К, его называли филлохиноном. В том же году американские биохимики Дойзи и Бинклей получили из гниющей рыбной муки вещество с антигеморрагическим действием, но с иными свойствами, чем препарат, выделенный из люцерны. Это вещество получило название витамин  $K_2$  в отличие от витамина из люцерны, названного витамином  $K_1$ . В 1943 году за открытие и установление химической структуры витамина К Хенрик Дам и Эдвард Дойзи получили Нобелевскую премию.

К 1930 году ученые выяснили, что витамин В включает в себя целый ряд веществ, каждый из которых имеет свои свойства и функции (например, витамины  $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_3$ ).

Активно продолжалось и изучение витамина А. В 1931 году его химическую структуру описал Каррер, за что шесть лет спустя был отмечен Нобелевской премией по химии. В 1937 году Гарри Холмс и Рут Корбет этот витамин кристаллизовали, в 1946-м Давид Адриан ван Дорп и Йозеф Фердинанд Аренс его синтезировали, а в 1947 году Отто Ислер разработал промышленный метод его синтеза. Роль витамина А в зрении была открыта биохимиком Джорджем Уолдом, который в 1967 году стал лауреатом Нобелевской премии по физиологии и медицине.

Последнее предвоенное десятилетие ознаменовалось прорывом в изучении витамина С. Несмотря на то что антицинговый фактор уже был известен к этому времени, пальма первенства в открытии витамина С отдана венгерскому биохимику Альберту Сент-Дьёрди. Работая в 1927 году в Кембриджском университете в лаборатории физиолога Фредерика Гоулленда Хопкинса, он получил из апельсинов, лимонов, капусты, а также надпочечников животных и изолировал кристаллы восстанавливающего вещества. Сент-Дьёрди не знал точно, что это за вещество, но предположил, что, вероятнее всего, это вещество — разновидность сахарной кислоты. Хопкинс настоял, чтобы Сент-Дьёрди опубликовал результаты в биохимическом журнале. Для этого требовалось придумать название вещества. Сент-Дьёрди в шутку предложил назвать его Ignose (от ignosco — «я не знаю» — и -ose для обозначения сахара).

Редактор журнала отверг и это название, и следующее, которое предложил Сент-Джёрди. В конце концов остановились на названии «гексуроновая кислота» (по аналогии с глюкуроновой кислотой).

В 1929 году Сент-Джёрди впервые выехал в США — на Международный физиологический конгресс в Бостоне. Во время поездки его пригласили работать над гексуронозой кислотой в госпитале Мейо. Поскольку недалеко от госпиталя находилось несколько скотобоен, проблем с поставками надпочечников не было, и Сент-Джёрди сумел очистить почти унцию гексуронозой кислоты. 10 граммов вещества он послал Уолтеру Хоуорсу, одному из самых известных химиков, занимавшихся изучением сахаров. Однако Хоуорс не сумел определить химическую структуру вещества, поскольку присланного количества было слишком мало.

В 1931 году Сент-Джёрди принял приглашение министра образования Венгрии возглавить факультет медицинской химии в университете Сегеда, где вскоре завоевал уважение студентов за великолепные лекции и неформальный стиль руководства. Осенью того же года к группе Сент-Джёрди присоединился приехавший из США Джозеф Свирбели, который работал с Чарльзом Кингом в Университете Питтсбурга над выделением витамина С. Свирбели рассказал Сент-Джёрди, что может определить, содержится ли в каком-нибудь веществе витамин С. Тогда Сент-Джёрди достал остатки выделенного в госпитале Мейо кристаллического вещества и отдал их Свирбели со словами: «Протестируйте это. Я думаю, это витамин С». Серия экспериментов доказала, что это действительно так.

В 1932 году случилось еще два важных события, начинавшиеся для Сент-Джёрди проблематично, но закончившиеся в его пользу. Во-первых, он не мог продолжать эксперименты с витамином С, так как у него закончилось выделенное вещество. Но пришло озарение. «Однажды у нас на ужин был красный перец, — вспоминал он позже. — У меня не было желания его есть, и я подумывал уйти. Внезапно мне пришла в голову мысль, что это единственное



растение, которое я никогда не изучал. Я взял его в лабораторию, а к середине ночи уже знал, что это настоящая сокровищница витамина С, в которой содержится до 2 миллиграммов этого витамина на 1 грамм вещества». Если учесть, что Сегед называют венгерской столицей красного перца, за одну неделю команда Сент-Дьёрди получила свыше килограмма кристаллического витамина С. Он немедленно выслал необходимое количество Хоуорсу, который вскоре описал его структуру. Они вместе переименовали вещество в аскорбиновую кислоту, так как оно предотвращало заболевание цингой (*scorbutus*).

Вторым важным событием стало решение патентного бюро в США, которое пришло к заключению, что Кинг не был первооткрывателем витамина С, и отказало ему в выдаче патента.

Сент-Дьёрди провел несколько последующих лет, как он сам говорил, «проповедуя культ витамина С» по всей Европе, предполагая, что тот может быть полезен для профилактики обыкновенной простуды и других заболеваний. Однако аскорбиновая кислота не оправдала себя в качестве панацеи от всех болезней, и Сент-Дьёрди вернулся к другим исследованиям.

В 1936 году он также обнаружил, что флавоноиды, растительные пигменты, присутствующие в неочищенных препаратах аскорбиновой кислоты, уменьшают хрупкость капилляров, которая ведет к кровотечениям у больных с геморрагическим васкулитом. Сент-Дьёрди назвал эти вещества витамином Р (от англ. permeability – проницаемость).

А в следующем году Сент-Дьёрди был награжден Нобелевской премией по физиологии и медицине «за открытия в области процессов биологического окисления, связанные в особенности с изучением витамина С и катализа фумаровой кислоты». В том же году лауреатом Нобелевской премии по химии стал Уолтер Хоуорс «за исследования углеводов и витамина С».

История изучения витамина С нашла эффективное продолжение в конце 1960-х годов, когда американский химик,

лауреат двух Нобелевских премий (по химии — в 1954 году и премии мира — в 1962-м) Лайнус Карл Полинг начал публично рекламировать его употребление для предотвращения простудных заболеваний. В монографии «Витамин С и простуда», которая вышла в 1971 году, он обобщил личный опыт, практические свидетельства и теоретические выкладки в поддержку терапевтических свойств витамина С. В начале 1970-х Полинг также сформулировал теорию ортомолекулярной медицины, в которой подчеркивалось значение витаминов и аминокислот в поддержании оптимальной молекулярной среды для мозга. Эти теории, получившие в то время широкую известность, не нашли подтверждения в результатах последующих исследований и в значительной мере были отвергнуты специалистами по медицине и психиатрии. Однако Полинг считал, что их контраргументы не безупречны. В 1973 году он основал Научный медицинский институт Лайнуса Полинга в Пало-Альто, где вместе с коллегами продолжал проводить исследования терапевтических свойств витаминов, в частности возможности применения витамина С для лечения раковых заболеваний. В 1979 году Полинг опубликовал книгу «Рак и витамин С», в которой утверждает, что прием в значительных дозах витамина С способствует продлению жизни и улучшению состояния больных определенными видами рака. Однако авторитетные исследователи раковых заболеваний не нашли его аргументы убедительными. Как бы то ни было, аскорбиновая кислота остается одним из самых известных и популярных витаминов. Исследовано и описано свыше 300 его биологических функций.

Сегодня на фармацевтическом рынке великое множество так называемых поливитаминов. Удобная формула «все витамины в одной пилюле» пользуется большой популярностью. Компании-производители не скупятся на продвижение своих таблеток, названия поливитаминов у всех на слуху: «Центрум» (Pfizer), «Мульти-табс» (компания Ferrosan, которую купила Pfizer), «Супрадин» (Bayer), «Алфавит» (ЗАО «Актион»), «Витрум» (Unipharm).

Однако при бесконтрольном приеме подобных многокомпонентных препаратов нельзя исключить появление проблем. Одна из наиболее серьезных — человек может страдать от недостатка одних витаминов, но уровень других остается в норме. Хотя большинство витаминов, как правило, нормально переносятся даже в избыточных количествах, их значительная передозировка (как однократная, так и при длительном приеме) не только не пойдет на пользу, но и может привести к гипervитаминозу, который проявляется в различных расстройствах и дисфункциях организма. Чаще всего речь может идти об аллергических реакциях вплоть до анафилактического шока.

По мере изучения витаминов их окончательный список претерпел немало изменений. Одни витамины, как, например, G (рибофлавин), H (биотин), PP (ниацин), были переименованы и стали B<sub>2</sub>, B<sub>7</sub>, B<sub>3</sub> соответственно, другие, в частности P (биофлавоноиды), и вовсе перестали называться витаминами (биофлавоноиды отнесены к группе так называемых витаминоподобных веществ).

В настоящее время витаминами признаны 13 веществ или групп веществ. Это витамины A<sub>1</sub> (ретинол), A<sub>2</sub> (дегидроретинол); B<sub>1</sub> (тиамин), B<sub>2</sub> (рибофлавин), B<sub>3</sub> (ниацин, включающий никотиновую кислоту, и никотинамид), B<sub>5</sub> (пантотеновая кислота), B<sub>6</sub> (пиридоксин), B<sub>7</sub> (биотин), B<sub>9</sub> (фолиевая кислота), B<sub>12</sub> (цианокобаламин); C (аскорбиновая кислота); D<sub>1</sub> (ламистерол), D<sub>2</sub> (эргокальциферол), D<sub>3</sub> (холекальциферол), D<sub>4</sub> (дигидротахистерол), D<sub>5</sub> (7-дегидротахистерол); E (токоферол); K<sub>1</sub> (филлохинон), K<sub>2</sub> (менахинон). Все они достаточно хорошо изучены. Однако думать, что витаминология постепенно сходит на нет, было бы совершенно неверно. Это научное направление активно развивается и наверняка еще принесет немало удивительных и очень полезных открытий. Как говорил великий Эйнштейн, наука не является и никогда не будет являться законченной книгой.

## Галоперидол. Страшная сказка с хорошим концом

Те, кто родился в новой России, вряд ли слышали об ужасах советской карательной медицины. А для советских людей галоперидол был одной из страшилок. Как только не называли это лекарство, с помощью которого боролись с инакомыслящими, — витамин «Г», «галочка», «галик». Говорили, что препарат применялся к неугодным государству, политзаключенным, диссидентам не для того, чтобы их вылечить, а чтобы сломить волю и в конечном счете превратить здорового человека в овощ. Наверное, к реальности страшилки и имели отношение. Но это не отменяет того факта, что вообще-то речь в них шла об одном из самых эффективных и самых нужных лекарств-нейролептиков, когда-либо изобретенных человечеством.

История появления галоперидола — это классическая история о том, как поиск одного неожиданно приводит к появлению другого. Вспомним хотя бы кока-колу, когда фармацевту Пембертону из Атланты пришлось изменить рецептуру напитка «Французская винная кока», убрав из него спирт и заменив стимуляторами из орехов колы. Неожиданно случайный покупатель разбавил сладкий, тягучий сироп содовой и получил самый известный напиток и самый дорогой бренд в мире.

Галоперидол (международное название Haloperidolum) — один из мощнейших антипсихотиков, и ему нет равных в купировании тяжелых психических расстройств и острых возбуждений, галлюцинаций, бреда, агрессивного поведения, маниакального состояния.

В донейролептический период шизофрения, как и другие психические заболевания, означала, по сути, смертный приговор — пациент оставался жив, но в мир нормальных

людей при существовавших методах лечения вернуться не мог. Сначала больных лечили малополезными травами — красавкой, беленой, опиатами или применяли бромиды, наркотический сон или даже порку. С появлением в конце 40-х годов XX века солей лития и антигистаминных средств ситуация с лечением психозов лишь немного улучшилась. Последовавшие за этим электрошоковая терапия и лоботомия, широко распространенные в то время и известные по культовому фильму «Пролетая над гнездом кукушки», также не могли похвастаться успехами.

Психофармакологическую эру открыл появившийся в середине прошлого века хлопромазин — первый синтезированный нейролептик (в переводе с греческого означает «берущий, схватывающий нервную систему»).

Именно галоперидол стал величайшим достижением для психиатрии XX века, став вехой в лечении шизофрении и других психических заболеваний. Лекарство открыло путь новой генерации препаратов с лучшей переносимостью и меньшими побочными эффектами. Принимая галоперидол, пациенты впервые смогли расстаться со смиренными рубашками и жить вне больничных стен.

Галоперидол был изобретен в Бельгии — маленькой европейской стране, жители которой обижаются, когда их достижения недооценивают или приписывают другим. Это качество бельгийцев хорошо подметила знаменитая Агата Кристи, когда придумывала образ детектива Эркюля Пуаро — великий сыщик всегда поправлял собеседника, если тот, хваля его «серые клеточки», называл его французом, а не бельгийцем.

Изобретение галоперидола в 50-х годах прошлого века — достижение, которым бельгийцы обязаны гордиться, и так же, как лирическая музыка бельгийского барда Жака Бреля, галоперидол распространился по всему миру, зазвучав на многих языках, стал классикой. Изобретение команды молодых ученых-энтузиастов под руководством талантливого химика Пола Янссена по сей день считается золотым стандартом лечения острых психических заболеваний, в частности шизофрении, входит в основной

перечень лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения.

Унаследованные от отца — доктора Константа Янссена — дух предпринимательства и талант изобретателя сделали Пола Янссена, основателя всемирно известной корпорации Janssen Pharmaceutica, иконой научного мира. Он подарил человечеству несколько сотен лекарств, в том числе галоперидол. Возможно, галоперидола вообще бы не было, если бы не мечта молодого химика придумывать новые лекарства и, безусловно, личность самого Пола Янссена, или Доктора Пола, как уважительно-ласково называли его позже сотрудники.

Получив блестящее образование в области естественных наук, изучив работу фармацевтических заводов США, отслужив военную службу в Германии и проработав ассистентом в университетской лаборатории, Пол, старший из четырех детей Янссенов, поступил в контору своего отца.

Констант Янссен еще в начале 1930-х годов основал в сотрудничестве с компанией Гедеоны Рихтера собственную фармацевтическую фабрику в родном городке Тюрнхаут на севере Бельгии, где жило многодетное семейство. Безусловно, отец хотел, чтобы сын работал у него на фабрике. Но у Пола был свой план — основать независимую научно-исследовательскую компанию, которая была бы готова к новым открытиям в области фармакологии, создавала новые синтетические лекарства, определяла их фармакологические свойства простыми тестами и к тому же получала стабильный доход. Сам он был глубоко убежден, что будущее фармацевтики — за открытием принципиально новых лекарств и синтезом новых компонентов, а не за комбинированием уже существующих. К началу 1950-х годов Пол уже вплотную подошел к реализации своей мечты, но без отцовской поддержки не обошлось.

Так, в 1953 году отец отдал ему часть своей фабрики в Тюрнхайте — помещение, впрочем, больше походило на гараж. Но это не помешало новой лаборатории, которую возглавил Пол Янссен, заняться разработками. Уже позже он объединился с фабрикой своего отца в Janssen

Pharmaceutica, а в 1961 году — с Johnson & Johnson. В начале своей карьеры Поль понимал, что без создания новых препаратов и их успешного распространения процветающую компанию создать невозможно, да и фабрика отца, занимавшаяся импортом и производством витаминных добавок, тонизирующих средств, стимуляторов и органических экстрактов, просто-напросто могла не выжить.

Условия для создания фармацевтических шедевров были не из лучших: обученного персонала фактически

• Галоперидол стал величайшим достиже-  
• нием в лечении шизофрении и др. психических  
• заболеваний. Принимая галоперидол, па-  
• циенты впервые смогли расстаться со сми-  
• рительными рубашками и даже жить вне  
• больницы.

не было, команда состояла из пяти человек, включая само-го Пола, многие из сотрудни-ков не имели ученой степени и опыта, а самому старшему исследователю было всего 27 лет. Не было и бюджета — практически все оборудование, а оно было чрезвычайно простое,

сотрудники сделали сами. Несмотря на то что шансов на успех было катастрофически мало, мечта Пола Янсена начала сбываться: все силы были брошены на то, чтобы сконцентрироваться на производстве новых химических соединений. Команда единомышленников готова была работать без перерыва семь дней в неделю. Молодые энтузиасты с пытливыми умами не догадывались о трудностях, но безоговорочно верили в успех, и это стало решающим фактором в их пользу. В течение первых трех лет группа Пола Янсена синтезировала и испытала около 800 новых химических соединений. Сегодня это кажется невероятным, но восемь из них пришли на рынок в качестве лекарственных средств.

Однажды Янссен договорился с профессором Арнольдом Беккетом из фармацевтического департамента колледжа Челси в Лондоне о подготовке более мощных болеутоляющих — производных от обезболивающего петидина (meperidine), и начал эксперименты. Результаты были многообещающие. Тем не менее структурно новые соединения напоминали уже существующие, и их воспроизводство

нарушало бы патентные права. Тогда молодые химики начали изменить молекулярные структуры, расширяя молекулярную цепь. Берт Германс 15 февраля 1958 года синтезировал новое соединение (R 1625), прикрепив к исследуемому молекулу, известную как бутирофенон — соединение из группы ароматических кетонов.

В экспериментах были задействованы мыши и обычная маленькая плитка в виде подогреваемой пластины, которая в повседневной жизни не дала бы кофе остыть. Все соединения, которые синтезировались в лаборатории, проходили испытания прежде всего на обезболивающий эффект: секундомером замерялось время, через которое мышь, находясь на этой плите, начинает чувствовать горячую поверхность и облизывает лапки, чтобы их остудить. При вводе препаратов грызуны пытались вырваться из стеклянной колбы и убежать с горячей пластины, но с этим соединением реакция мышей была противоположной. Они вели себя так, если бы они были накачаны транквилизаторами. Они не двигались вообще — просто сидели на железной пластине, и, казалось, горячая конфорка их ничуть не заботила. Стало очевидно, что новое соединение следует использовать не в анестезии, а в психиатрии.

Дальнейшие исследования показали, что галоперидол более безопасен и эффективен, чем хлорпромазин, и является более мощным при малых дозах — 50 мг хлорпромазина эквивалентны 1 мг галоперидола. От нового лекарства не было вялости — лабораторные животные препарат хорошо переносили, и Янссен был поражен, как он сводит на нет эффект амфетамина. Тогда он заметил сходство между некоторыми симптомами шизофрении и последствий интоксикации амфетамином у профессиональных велосипедистов, использующих эти препараты для допинга. Ученый продолжил изучать новое соединение со свойствами, противоположными свойствам амфетамина.

Соединение успешно прошло проверку на безопасность на мышах и собаках, и Янссен связался с психиатрами Полем Диври и Жаном Бобоном из клиники в Льеже и передал им образец соединения. Вскоре в психиатрической



клинике произошло что-то невероятное — неожиданно соединение было испытано на человеке.

Как-то ночью с тяжелым психозом в клинику был доставлен молодой студент, сын местного доктора. У него были галлюцинации, и он был очень агрессивен. Врачи вспомнили об образце лекарства, который послал Янссен. Поскольку препарат был успешно испытан на животных, было принято решение вести его пациенту — первая доза была 10 мг. Результат действия нового соединения оказался неожиданно сильным и быстрым. Уже на следующее утро молодой человек выздоровел. После выздоровления он принимал галоперидол по 1 мг в течение семи лет каждый день. Результаты были великолепными: этот студент благополучно закончил обучение, работал, женился и имел детей. Через семь лет после консультаций с докторами он перестал принимать лекарство. Последствия такого решения оказались трагическими — он опять заболел и уже окончательно не выздоровел.

После первого успешного клинического исследования галоперидола на людях с убедительным результатом понадобился еще год клинических исследований, чтобы вывести препарат на рынок. Последующие клинические испытания, в том числе в больнице св. Анны в Париже Жаном Деле и Пьером Демике, подтвердили, что галоперидол принадлежит к фармакологической группе нейролептиков, как это было определено в 1955 году. Данные клинических исследований показали также, что галоперидол был особенно активен в отношении бреда и галлюцинаций. В сентябре 1959 года на Международной конференции в Берсе (Бельгия) препарат был представлен публично. Галоперидол был лицензирован и с октября 1959 года начал выпускаться в Бельгии под торговым названием Haldol.

Изменив мир психиатрии навсегда, совершив настоящую революцию в лечении шизофрении, галоперидол стал первым представителем совершенно новой химической группы и родоначальником группы бутирофенонов. Это был новый этап в лекарственной терапии психозов. Нейролептик оказался тем препаратом, который может «потушить пожар» психических расстройств.

Для описания спектра действия галоперидола используется термин «химический шок». Блокируя центральные дофаминергические рецепторы и влияя на дофамин — нейромедиатор головного мозга, вещество, с помощью которого передаются нервные импульсы, галоперидол задерживает передачу дофамина в синапсах нервных клеток — местах контакта нейронов друг с другом.

Галоперидол в современной психиатрии является одним из активных и эффективных нейролептиков, эталоном для купирования острых психотических состояний. С его помощью лечат шизофренические и алкогольные психозы, например белую горячку, маниакальные и параноидальные состояния, бред и многие другие болезни, которые сопровождаются галлюцинациями и психомоторным возбуждением.

Галоперидол обладает не только седативным эффектом, но и потенцирует действие снотворных, наркотиков и анальгетиков, поэтому может применяться при подготовке к операции.

Уже позже, в 1960-х годах, работа над исследованиями продолжилась, и был разработан «Галоперидол деканат» — препарат пролонгированного действия, который можно было вводить раз в месяц. Позже компания Янссена представила более усовершенствованные версии галоперидола — в том числе респеридон.

Несмотря на то что галоперидол является непромотируемым препаратом, в России он выпускается несколькими фармацевтическими компаниями в таблетках и в виде раствора для внутривенного и внутримышечного введения, а также капель. Российские и иностранные производители выпускают их под своими торговыми наименованиями, подчеркивая, что препарат сходит именно с их конвейера. Так, пример, российская компания «Акрихин» выпускает лекарство в таблетках «Галоперидол-Акри». А немецкая компания Ratiopharm GmbH (Германия) производит «Галоперидол-Ратиофарм». Российский производитель «Брынцалов-А» (Московская обл.) выпускает «Галоперидол-Ферейн» — капли для приема внутрь, таблетки,

растворы для инъекций. Также галоперидол в виде таблеток выпускает ЗАО «Биоком» (Ставрополь).

Самая щедрая на производство галоперидола компания — Gedeon Richter (Венгрия). По лицензии Janssen Pharmaceutica компания производит раствор, капли, таблетки. К тому же венгерская фармкомпания производит галоперидол пролонгированного действия — «Галоперидол деканоат» — масляной раствор для внутримышечного введения с кунжутным маслом.

Очевидно, что галоперидол, несмотря на его «темное» и неоднозначное прошлое и побочные эффекты — экстрапирамидные расстройства, такие как паркинсонизм, дистония, тремор и акатизию (невозможность пациента усидеть на месте), бесспорно, до сих пор вызывает доверие у врачей при лечении психозов не только в России, но во многих странах и будет востребованным еще не одно десятилетие.

## Герцептин.

### Ангел цели

• Когда герцептин только готовился к регистра-  
• ции в 1998 году, пресса пестрела сообщениями  
• о революции в лечении рака. И действительно, этот  
• препарат стал первым таргетным средством на ос-  
• нове антитела, которое било не по всем клеткам  
• организма, как традиционные препараты химио-  
• терапии, а в определенную мишень, характерную  
• для конкретной формы рака молочной железы  
• (РМЖ). История его создания была длинной, труд-  
• ной и драматичной. Ведь рождалось лекарство та-  
• кого класса, которого до сих пор еще не было.

Хотя формальной датой открытия мишени считается 1984 год, истоки этой истории стоит искать почти десятью годами раньше. За десять лет произошло несколько открытий, вроде и не связанных друг с другом, но впоследствии

давших начало как эре таргетных препаратов на основе антител, так и конкретно герцептину. В 1975 году двум британским ученым, Джорджу Келеру и Сезару Милштейну, удалось разработать технологию получения особых клеточных линий, называемых гибридом, которые позже стали называть моноклональными антителами. Предполагалось, что эти антитела смогут точно связываться с клеточными мишенями, и это открывало для них огромные перспективы.

В 1976 году ученые Калифорнийского университета в Сан-Франциско Майкл Бишоп и Харолд Вармус в своих работах показали, что неустойчивость в генах может приводить к трансформации нормальной клетки в раковую. Кстати, оба эти открытия были отмечены Нобелевскими премиями.

В 1976 году в Калифорнии появляется первая в мире биотехнологическая компания Genentech, в названии которой соединились до тех пор не соединяемые понятия: генетика-инжиниринг-технологии. Новые технологии модификации генов позволяли выращивать сначала в бактериях, а затем и в клетках млекопитающих ряд человеческих белков, которые помогали лечить различные заболевания.

«Мы сначала не планировали заниматься раком, — рассказывает вице-президент компании Genentech Филипп Бишоп. — Но следуя новым открытиям в науке, мы, конечно, занялись антителами и первыми создали препараты на основе моноклональных антител».

В 1980 году ученые Genentech секвенировали кусочек человеческого белка — рецептора на поверхности клетки — HER2. Это семейство рецепторов (всего их известно четыре) имеет несколько функций, в частности отвечает за прохождение сигналов в клетку. В 1984 году молекулярный биолог Массачусетского технологического института Роберт Вайнберг выявил, что подобный рецептор, который по-другому называется EGFR — эпидермальный фактор роста, проводит сигналы внутрь клетки и заставляет ее делиться. Поскольку этот рецептор был практически

идентичен вирусному белку v-erbB, вызывающему рак у кур, ученые предположили, что такую же роль может играть как EGFR, так и его молекулярный близнец — HER2. В этом же году в Genentech полностью секвенировали ген EGFR, а в 1985 году — секвенировали ген HER2 и клонировали белок — рецептор HER2.

Примерно в это же время практикующий онколог Калифорнийского университета Сан-Франциско Дэнис Слэмон, проанализировавший 189 образцов опухолей больных раком молочной железы, обнаружил, что на поверхности раковых клеток слишком много рецепторов HER2.

В 1986 году Слэмон случайно встретился в аэропорту Денвера с ученым из Genentech Алексом Ульрихом, который принимал участие в клонировании HER2. Естественно, у них нашлось о чем поговорить. Оба выдвинули гипотезу, что гиперэкспрессия HER2 (повышенная активность гена, при которой на поверхности клетки появляется гораздо больше рецепторов, чем в норме) может играть важную роль в развитии рака груди и яичников.

Но другие ученые, пытавшиеся воспроизвести эти исследования, не подтвердили гипотезу, вызвав разочарование в том числе многих коллег Алекса Ульриха в Genentech.

Тем не менее Ульрих и Слэмон продолжили свою работу, поскольку видели, что чрезвычайная активность гена явно коррелирует с агрессивной формой рака молочной железы. В 1987 году Ульрих и его коллега Майкл Шепард создали мышинное антитело, которое могло блокировать работу рецептора HER2, пресекая тем самым передачу сигналов на усиленное деление клетки.

Прошло еще два года. Казалось, компания не намерена форсировать эту разработку. И вдруг в 1989 году она изменила свое отношение. Может, повлияло еще одно более крупное исследование Дэниса Слэмона, опубликованное в Science, подтверждавшее гипотезу о связи гиперэкспрессии HER2 с развитием агрессивной формы рака груди. Однако, по слухам, снова вмешался случай: у матери одного из топ-менеджеров Genentech был диагностирован рак груди, и тот убедил коллег, что исследованию нужно дать зеленый свет.

Сначала ученые пытались использовать созданные ими мышинные антитела. Их получали так: мышам вводили белок HER2, их иммунная система атаковала белок, вырабатывая антитела против него. Проблема, однако, заключалась в том, что иммунные клетки селезенки мышей, из которых извлекали эти антитела, жили очень недолго, и работать с ними было практически невозможно. Ученые придумали очередной ход: скрестили эти клетки с бессмертными клетками миеломы человека и получили так называемые гибридомы, которые могли в течение длительного времени вырабатывать антитела. Преодолев одну проблему, исследователи столкнулись с другой. Мышинные антитела можно ввести человеку только один раз. При этом антитела могут даже не успеть подействовать, поскольку иммунная система человека начнет их распознавать как чужие и, соответственно, отторгать. Чтобы этого избежать, нужно было создать так называемое гуманизированное антитело, больше похожее на человеческое, чем на мышинное. Для этого нужный ген конструируют таким образом, чтобы его ДНК была на 95% человеческой и лишь на 5% — мышинной. Эта небольшая часть гена как раз и отвечает за то, чтобы «захватывать» рецептор HER2. Затем по технологии новый гуманизированный ген помещался в специальные клетки китайского хомячка, где антитела могли плодиться в больших количествах. Оттуда их извлекали, и после некоторых процедур антитела можно было вводить пациентам. Гуманизированное антитело против HER2 было создано Genentech в 1990 году и стало кандидатом на новое средство против HER2-положительного РМЖ. Доклинические исследования на обезьянах показали хорошие результаты. Теперь препарату предстояли испытания на безопасность и эффективность на человеке. В 1992 году Genentech получила разрешение FDA начать первую фазу клинических исследований.

Первая фаза, обычно небольшая по масштабу, проводилась в трех онкологических центрах США — в клиниках Калифорнийского университета в Сан-Франциско и в Лос-Анджелесе, а также в онкологическом центре

Слоуна-Кеттеринга в Нью-Йорке. Уже в первой фазе, когда ставится задача проверить нового кандидата на безопасность, были получены результаты, говорящие об эффективности нового средства, поэтому было принято решение как можно быстрее перейти ко второй фазе. Герцептин вводили пациенткам как в монорежиме, так и в комбинации с одним из традиционных средств химиотерапии. Результаты, как писали исследователи, были встречены с осторожным оптимизмом. По данным одного из клиницистов, опухоль уменьшилась у каждой четвертой пациентки. Но если брать в расчет опухоли, которые после терапии не росли или уменьшились незначительно, то улучшение наблюдалось более чем у половины женщин.

Третья фаза стартовала в 1995 году. Подготовка проходила мучительно и с задержками. Дело в том, что третья фаза должна быть достаточно масштабной. И вроде бы многообещающая шумиха в прессе привлекала пациентов к участию в этом исследовании, но компании пред-

стояло убедить многих консервативных онкологов в том, чтобы они направили на них своих больных. Трудности с набором пациентов, по словам сотрудников компании, могли закончиться для Genentech фатально: препарат мог бы так и не дойти до регистрации. Но это бы означало и то, что женщины, больные такой агрессивной формой рака, не получили бы надежду.

• Многие онкологи считают, что, если в течение  
• пяти лет нет рецидивов, болезнь можно  
• считать побежденной. Если, конечно, это  
• не новая болезнь.

Задержки были связаны еще и с тем, что Genentech нужно было создать новые мощности по производству анти-

тел для крупных исследований, поскольку лабораторных объемов уже не хватало. А это дело весьма капиталоемкое. Трудности были преодолены благодаря героическим усилиям сотрудников компании, которые разъезжали по стране и убеждали врачей, больных и пациентские организации принять участие в исследовании. В результате третья фаза началась сразу в 150 центрах по всему миру, в том числе и в России.

Во время всех фаз клинических исследований компании пришлось столкнуться с рядом этических проблем, преодолеть которые было непросто. При переходе из первой во вторую сразу пришлось исключить нескольких больных из-за невозможности точно отследить эффективность препарата вследствие характерных особенностей течения болезни. Это вызывало гнев и боль женщин, которым было отказано в перспективном препарате и надежде. Гуманность вступила в противоречие с правилами проведения исследований: если бы они показали результаты, которые было бы трудно интерпретировать как эффективные, дальнейшая разработка препарата могла бы быть остановлена. Похожие проблемы появились и в третьей фазе, где некоторые участницы получали вместо дающего надежду лекарства плацебо. И хотя никто не знал, кто принимает препарат, а кто нет, одна из пациенток только от одной мысли, что ей может не достаться чудо-лекарство, впала в тяжелую депрессию, усугубившую развитие опухоли. В результате долгих и мучительных решений в 1996 году все плацебо были исключены из исследований. Гуманизм победил.

В третьей фазе возникли опасения и по поводу того, что у некоторых пациенток препарат вызывал кардиотоксические побочные эффекты. Тем не менее по результатам масштабного исследования герцептин признали эффективным и безопасным препаратом, и в 1998 году он был зарегистрирован FDA.

«Исследования показали, что герцептин обладает не только свойством блокировать внутриклеточную передачу сигнала, заставляющего клетку делиться, он уменьшает количество рецепторов на мембране, — рассказывает руководитель отдела биологии опухолевого роста НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Евгений Имянитов. — Но самым интересным и неожиданным эффектом оказалась стимуляция иммунного ответа организма на раковые клетки».

Особую ценность представляло сочетание лекарства и диагностического теста. Тест, который помогал выявить пациенток с гиперэкспрессией HER2, был зарегистрирован



практически одновременно с герцептином. Еще в 1996 году Genentech подписала соглашение с компанией Dako на разработку этого теста. Проведение HER2-тестирования давало возможность назначать дорогостоящее лекарство только тем, кому он действительно может помочь.

Компания Roche, сотрудничавшая с Genentech еще с 1980-х годов и купившая пакет ее акций в 1990-м, получила эксклюзивные права на продажу нового препарата по всему миру, кроме США. (С 2009 года Genentech входит в компанию Roche.)

Даже после регистрации компания Roche проводила множество исследований с герцептином, чтобы понять, где еще он работает наиболее эффективно. Это были исследования пациенток с поздним метастатическим HER2-положительным РМЖ, а также с ранними формами. В частности, пять крупных исследований показали эффективность герцептина при раннем HER2-положительном раке. Исследования показали, что через десять лет после терапии герцептином у семи из десяти пациенток с ранним раком не отмечалось признаков заболевания. Они живут обычной жизнью, стараясь даже не вспоминать о том, что когда-то были на грани жизни и смерти. Многие онкологи считают, что если в течение пяти лет нет рецидивов, болезнь можно считать побежденной. Хотя они и делают оговорку: если все же признаки болезни появятся, никто не скажет, что это — рецидив или новая болезнь. Тем не менее десять лет — это уже немалый срок для оптимизма.

С поздним метастатическим раком ситуация не так радужна, хотя многие пациентки, «ответившие» на лечение герцептином, тоже живут годы. Правда, в онкологии принято оперировать термином «медиана выживаемости» — какой срок дает терапия половине пациентов. С метастатическим раком — один год. Ученые Genentech и Roche продолжали атаку на HER2-положительный РМЖ. Сейчас в мире появилось два новых препарата. Один из них — перьета, который также действует на рецептор HER2, но иначе, чем герцептин. Сочетание герцептина с перьетой дают медиану выживаемости уже полтора года.

Еще один препарат — кадсила. В нем содержатся герцептин и химиопрепарат: для того чтобы усилить действие моноклонального антитела, ученые присоединили к нему цитотоксического агента. Теперь кадсила садится на рецептор, блокируя передачу сигнала (это работает антитело герцептин), а затем рецептор с кадсилью втягивается внутрь клетки и высвобождает мощный цитостатический препарат, который убивает опухолевую клетку. Исследования показывают, что кадсила вместе с перьетой увеличивает медиану выживаемости для больных с тяжелым метастатическим раком молочной железы до двух лет.

Каждый год в мире регистрируется около 1,7 млн больных раком. Из них доля больных раком молочной железы — 12% (среди женских онкологических заболеваний РМЖ лидирует с долей в 25%). HER2-положительный рак груди выявляется примерно у 20–25% всех больных РМЖ.

Всего за 15 лет герцептин получили более 1,3 млн пациентов. К сожалению, в России не все им могут воспользоваться — только каждая четвертая больная. На форумах, посвященных борьбе с раком, женщины часто пишут, что борьба с болезнью отягощается борьбой за герцептин. В течение годового курса пациентке необходимо провести около 18 инфузий, каждый флакон стоит около 70 000 рублей. И врачам онкологических центров часто приходится решать нелегкий вопрос: как распределить имеющиеся объемы, кому дать шанс — молодым женщинам на ранних стадиях РМЖ или тяжелым больным с метастатическим раком. Печально сознавать, что человечество придумало, как бороться с недугом, но финансовые проблемы этому спасению препятствуют. Поскольку после регистрации герцептина прошло уже более 15 лет, ряд компаний в мире готовы к выпуску его биоаналогов. В России это компания «Биокад».

## Гидрокортизон. Мастер на все руки

Несмотря на то что гидрокортизоном могут лечиться пациенты дерматолога, эндокринолога, аллерголога и пульмонолога, главное предназначение глюкокортикостероидов — лечение артрита, и в этой области препарат совершил настоящую революцию — до его появления не было ничего похожего.

«Чесаться — одно из самых приятных и доступных удовольствий, какие даровала нам природа. Но за удовольствием этим слишком уж быстро следует искупление. Занятию этому я предаюсь, главным образом, когда — временами у меня это бывает — ощущаю зуд в ушах», — писал в XVI веке о чесотке в своих «Опытах» французский философ эпохи Возрождения Мишель де Монтень.

Писателю в то время пришлось лечиться от своей чесотки исключительно травами и маслами, ведь одно из самых действенных противовоспалительных и высокоэффективных противозудных средств, чудо-лекарство — гидрокортизон — появился спустя почти четыре столетия, в 50-х годах XX века.

История появления гидрокортизона (кортизола) неразрывно связана с появлением кортизона — оба соединения относятся к глюкокортикоидным гормонам и вырабатываются в коре надпочечников. Оба глюкокортикоида играют огромную роль в регулировании обменных процессов во всем организме, участвуя в метаболизме жиров, белков и углеводов. Кортизон — биологически неактивное соединение, которое в печени превращается в гидрокортизон. Как и гидрокортизон, он блокирует некоторые реакции иммунной системы в ответ на повреждение или инфекцию.

В последние десятилетия, несмотря на эффективность лечения этими препаратами, врачи, понимая, что

гормоны нужно использовать в разумных количествах, пытаются сократить их применение из-за слишком большого количества побочных эффектов и отнести лекарства к средствам запаса. Несмотря на то что гидрокортизоном — лекарством — мастером на все руки — могут лечить противовоспалительные процессы своих пациентов дерматологи, эндокринологи, аллергологи и пульмонологи, главное предназначение глюкокортикостероидов — лечение артрита, и препарат совершил здесь настоящую революцию — до его появления не было ничего похожего.

История применения глюкокортикостероидов начинается только в середине прошлого века. И если философы Возрождения и не мечтали о препарате, который бы облегчил их недуги, то в XX веке его появление было уже вполне ожидаемо. Тем более что английский врач и, как его называют, отец эндокринологии Томас Аддисон еще в 1850-х годах описал клинический синдром, связанный с недостаточностью надпочечников.

Гидрокортизон появился вовремя. Особенно для 35-го американского президента Джона Кеннеди, которого препарат буквально спас. Гордость американцев и символ мужественности, Кеннеди страдал многими заболеваниями, в том числе редкой эндокринной болезнью Аддисона, при которой нарушаются функции надпочечников, вследствие чего у больного резко снижается иммунитет. И пусть судьба не уберегла американского президента от снайперской пули, но на самом деле дала ему, совершенно больному человеку, шанс прожить дольше. Когда лекарство появилось, оно сотворило настоящее чудо: Кеннеди почувствовал себя совершенно здоровым, несмотря на побочные эффекты гормонотерапии (такие как, например, бронзовость кожи). Он избавился от болезненной худобы, которая была следствием болезни Аддисона, немного поправился, став еще привлекательнее, и, щедро улыбаясь, продолжил завоевывать голоса американцев. Кеннеди несколько раз лечился в легендарной клинике Мейо — крупнейшем частном медицинском центре в Рочестере, штат Миннесота.

Именно там, в Мейо, в 30–40-е годы прошлого века и происходили события, которые впоследствии привели к созданию гидрокортизона. Вообще те годы можно смело назвать временем интенсивного изучения гормонов коры надпочечников, установлением их химической формулы, биологического действия и возможности использования в качестве лекарств. Появлению лекарства человечество обязано наблюдательности и незаурядному уму доктора Филипа Хенча, в 1920-е годы возглавлявшего ревматологическую службу в клинике Мейо.

1929 год считается отправной точкой, когда врач-ревматолог начал свой долгий — в несколько десятилетий — путь поиска лекарства от ревматоидного артрита. Первый шаг, приведший к появлению кортизона, а затем и гидрокортизона, был сделан благодаря простому клиническому наблюдению. Внимательный доктор заметил, что одним из основных физиологических изменений у его пациенток, наблюдаемых во время беременности, было заметное увеличение концентрации гормонов в организме — у женщин в этот период надпочечники увеличены. В этом же году к Хенчу обратился 65-летний пациент, который четыре года страдал от артрита, а внезапно появившаяся желтуха буквально в течение одной недели помогла болезненным симптомам исчезнуть. Эти случаи подсказали Хенчу, что артрит можно вылечить. Доктор пришел к выводу, что помогало выздоровевшим пациентам некое вещество X — гормон, который вырабатывался как у мужчин, так и у женщин. К 1938 году в копилке Хенча был уже 31 случай улучшения состояния больных артритом после желтухи.

Возможно, догадки доктора еще долго оставались бы догадками, если бы судьба не свела его с талантливым биохимиком Эдвардом Кендаллом, профессором из клиники Мейо. Они сразу стали не только коллегами, но и друзьями. Кендалла отличало невероятное упорство, усидчивость, дотошность, преданность исследованиям, коллеги шутили называли его «человеком, который празднует Рождество в лаборатории». В возрасте 28 лет он стал первым химиком, который получил гормон щитовидной железы

в кристаллической форме — тироксин. Была у Кендалла и предпринимательская жилка — он, не теряя времени, запатентовал свою находку и показал себя прекрасным маркетологом, успешно продавая свое изобретение. В 1930-е годы Кендалл решил заняться исследованием надпочечников, поскольку считал, что кортизон может стать ценным препаратом для лечения различных кожных и глазных заболеваний, а также ревматоидного артрита. Он проявил себя как талантливый администратор и скоординировал взаимодействие между исследователями гормонов и фармацевтической промышленностью так, что клиника Мейо превратилась в ведущий центр для лечения надпочечниковой недостаточности. Химики, работающие в лаборатории Кендалла, не только выделили, идентифицировали и синтезировали кортизон (соединение E) из экстрактов надпочечников, им также удалось идентифицировать более 20 химически родственных соединений.

История полна открытий, и зачастую они случаются независимо друг от друга. У Кендалла в изучении коры надпочечников были соперники. Наиболее конкурентоспособным из них был Тадеуш Райхштейн. Он, как и Кенделл, который заработал репутацию химика путем синтеза тироксина, был известен как создатель витамина C, или аскорбиновой кислоты. Ученым, впрочем, было не до споров — Райхштейн был занят очень трудоемкой работой: более одной тонны животных было необходимо для производства 1 г кортикостероидов. Поляк по происхождению, он работал в лаборатории в швейцарском Базеле и выделил и идентифицировал 25 кортикостероидов, шесть из которых были биологически активны.

Итак, к 1940 году 28 соединений были выделены, включая кортизон, гидрокортизон (кортизол), кортикостерон и 11-дезокси кортикостерон. Поскольку кортизон был особенно эффективен для сохранения жизни адреналэктомизированных животных, в лаборатории Мейо пришли к выводу, что соединение E и может быть тем самым веществом X, которое и пытался вычислить Хенч. Начавшаяся Вторая мировая война сорвала планы ученых, помешав

продолжить исследования. Потребовалось восемь лет, прежде чем им удалось получить достаточное количество гормона и провести комплексные клинические исследования. Однако даже в военные годы работа не прервалась — Хенч во время Второй мировой был директором Центра развития ревматологии при госпитале в армии США, и в истории с исследованиями надпочечников началась удачная полоса: разработки стали высокоприоритетной программой для правительства Соединенных Штатов. Причем не в последнюю очередь потому, что правительство считало что и у американских противников такие исследования были в приоритете. Ходили, скажем, слухи, что немецкие пилоты люфтваффе смогли летать на беспрецедентных высотах благодаря инъекциям экстракта надпочечников. Кроме того, американская разведка сообщила, что Германия покупает большое количество надпочечников, взятых у крупного рогатого скота в Аргентине. Слухи эти потом оказались ложными, но это подтолкнуло американское правительство к изучению гормона. Нескольким лабораториям было поручено научиться синтезировать кортизон, а потом его производить, чтобы он мог быть доступен в коммерческом масштабе и для военных.

После войны Кенделл стал работать с Льюисом Сакетом из фармацевтической компании Merck над производством большего количества соединения E. К 1947 году химики компании с помощью Кенделла и его команды разработали экономичный способ синтеза кортизона из желчных кислот. Было вложено \$14 млн, но клинических испытаний не проводилось. Надо было решаться, и компания Merck созвала совещание эндокринологов, чтобы обсудить возможности клинического использования гормона. В апреле 1948 года 9 г соединения E были распределены между тремя клиническими исследователями в Бостоне, Нью-Йорке и Рочестере для исследований пациентов с болезнью Аддисона. Химикам отдали 3 г «для дальнейших химических исследований», но этого было недостаточно. Хенч попросил еще, но ему было отказано. И только когда предприимчивому Кендаллу в сентябре 1948 года все-таки

удалось получить дополнительную поставку 5 г от Merck, испытания начались.

Итак, Кендалл и Хенч оказались на стартовой площадке масштабного проекта. На карту было поставлено гораздо больше, чем просто успех или неудача эксперимента. На кону были два десятилетия исследований, надежда на эффективное лечение ревматоидного артрита, да и финансирование проекта Merck

напрямую зависело от успешности результата. Тщательно подойдя к выбору пациента, Хенч остановился на 29-летней миссис Гарднер, которая страдала от тяжелого ревматоидного артрита в течение пяти лет

и вела практически сидячий образ жизни. Ей начали вводить внутримышечно кортизон по 100 мг в течение четырех дней. Доза была высокой, но Хенч и Кендалл не хотели рисковать — меньшая доза могла не подействовать. После четырех дней лекарственной терапии пациентка смогла выйти из больницы без посторонней помощи. Это была победа и первое клиническое доказательство терапевтической эффективности кортикостероидов при ревматоидном артрите. В течение нескольких недель компания синтезировала еще 1 кг гормона — и еще 15 больных артритом были вылечены. Результаты превзошли все ожидания.

13 апреля 1948 года стало для Филипа Хенча, пожалуй, самым счастливым днем. На регулярном заседании научных сотрудников клиники, проводившемся каждую среду, было презентовано «великое чудо-лекарство». Как вспоминали современники Хенча, в тот вечер комната была переполнена, и после презентации, на которой были прокручены драматические кадры киноплёнки, иллюстрирующие состояние пациента до и после болезни, последовали бурные овации. Новость репортера из *The New York Times* о чудо-препарате мгновенно разошлась, и не только в научной печати — лекарство превратилось в чрезвычайно популярное и востребованное. Уже тогда стало понятно, что

Несмотря на то что в 1970-х гидрокортизон  
наводил ужас из-за побочных эффектов,  
лекарство продолжает оставаться не только  
одним из самых чудесных открытий XX века,  
но и весьма востребованным на фармацев-  
том рынке.



химики совершили настоящий переворот в ревматологии. Первый опубликованный доклад об эффективности кортизона в лечении ревматоидного артрита, появившийся в 1949 году, оказал настолько огромное влияние на научное сообщество, что год спустя его изобретателям Филипу Хенчу, Эдуарду Кендаллу и Райхштейну была присуждена Нобелевская премия по медицине. А уже совсем скоро — буквально через год после официального признания — кортизон стал доступен для врачей в США: Merck производила его по цене \$200 за грамм.

В 1950 году был синтезирован гидрокортизон (соединение F) — его действие было близко кортизону. После того как фармацевтические компании разработали новые способы получения кортикостероидов, лекарства стали доступны, поскольку продавались по разумной цене. К концу 1950-х годов биологический метод производства был найден, и глюкокортикостероиды стали стандартом лечения ревматоидного артрита. Гидрокортизон, как более активный гормон, чем кортизон, в суспензии, 1%-ной мази или в виде эфиров стал активно применяться также для лечения аллергии, разнообразных кожных заболеваний (дерматита, зудящих дерматозов, укусов насекомых, псориаза), в офтальмологии. Препаратом стали лечить ревматизм, артриты, бронхиальную астму, острую надпочечниковую недостаточность, а также использовать его для профилактики и лечения шока.

Несмотря на то что лекарство в 1970-х наводило ужас из-за побочных эффектов, оно продолжает оставаться не только одним из самых чудесных открытий XX века, но и весьма востребованным на лекарственном рынке.

Гидрокортизон выпускается в виде суспензий для внутримышечного и внутрисуставного введения. Так, суспензии для инъекций выпускают ОАО «Дальхимфарм» (Хабаровск), Gedeon Richter (Венгрия) — под названием «Гидрокортизон-Рихтер», ОАО «Фармак» (Украина). Востребованные пациентами гидрокортизоновые мази (1% и 2,5%), оказывающие противовоспалительное и противоаллергическое действие, на основе активного

вещества — гидрокортизона ацетата выпускают ОАО «Нижфарм» (STADA CIS), ОАО «Биохимик» (г. Саранск), ОАО «Биосинтез» (г. Пенза). Кроме них, еще одна российская компания — ОАО «Синтез» (г. Курган) производит популярную гидрокортизоновую глазную мазь (0,5%). В аптеках также можно купить глазную гидрокортизоновую мазь производства Jelfa SA Polfa (Польша). Немецкий производитель URSAPHARM Arzneimittel GMBH (Германия) выпускает глазную мазь под названием «Гидрокортизон-ПОС».

## «Гливек». Рождение крови

· **Х**ронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) — тя ·  
· желое онкогематологическое заболевание, ·  
· которое еще недавно считалось приговором. Па ·  
· циенты с ХМЛ жили три–пять лет после постанов ·  
· ки диагноза. Но медицина не стоит на месте, и се ·  
· годня больные лейкемией могут прожить долгую ·  
· жизнь, рожать детей и воспитывать внуков. Про ·  
· рывом в лечении ХМЛ стало появление таргетного ·  
· препарата — иматиниба под торговым наименова ·  
· нием «Гливек». ·

Хронический миелолейкоз — первый из описанных лейкозов человека. В 1845 году были опубликованы первые статьи о пациентах с увеличением селезенки и печени и с большим количеством «гнойных телец» в крови. Сегодня ХМЛ занимает третье место среди всех разновидностей лейкоза. На его долю приходится около 20% случаев рака крови. По данным национального регистра, в России проживает около 6000 больных ХМЛ (в том числе около 100 детей и подростков). Примерно столько же людей о диагнозе еще не знают — многие годы болезнь протекает бессимптомно. Клинические проявления возникают лишь тогда,

когда общее количество опухолевых клеток начинает превышать 1 кг. Где-то у четверти заболевших хронический миелоидный лейкоз обнаруживают совершенно случайно, во время планового медицинского обследования.

По статистике, заболеваемость ХМЛ составляет один-два случая на 100 000 населения в год. Основная группа пациентов — люди среднего возраста (чаще всего 30–50 лет), у детей же ХМЛ встречается редко, составляя не более 2–5% от числа всех лейкозов.

Заболевание характеризуется повышенным образованием клеток крови лейкоцитов, особенно нейтрофилов, которые попадают во многие органы, в первую очередь селезенку. Без должной терапии хроническая стадия длится в среднем три–пять лет и в конечном итоге переходит в терминальные стадии (фаза акселерации и бластный криз), после чего довольно быстро наступает летальный исход.

Как и подавляющее большинство других лейкозов, ХМЛ возникает в результате приобретенного повреждения хромосомного аппарата единственной стволовой клетки костного мозга. Кстати, ХМЛ стал первым злокачественным заболеванием с выявленной генетической аномалией — случайной хромосомной «поломкой», при которой части из 22-й и 9-й хромосом меняются местами. В итоге появляется так называемая филадельфийская хромосома, которая также носит название Ph-хромосомы. Поэтому и дата проведения Международного дня поддержки пациентов с ХМЛ — 22 сентября (22. IX) — не случайна.

История лечения больных с увеличенной селезенкой, необъяснимой слабостью, одышкой, потливостью, непереносимостью жары, бледной кожей, потерей веса насчитывает столетия. О первых успешных опытах терапии ХМЛ сообщили в Германии в 1865 году — немецкие врачи заявили об улучшении самочувствия и уменьшении объемов селезенки у двух пациентов, которым давали раствор мышьяка. Этот яд вплоть до начала XX столетия оставался единственным средством лечения хронического миелолейкоза. И все же увеличить продолжительность жизни больных с его помощью было невозможно — терапия

мышьяком лишь на короткое время уменьшала проявления тяжелой болезни и облегчала состояние больных. Впоследствии таких пациентов пытались лечить с помощью бензола, уретана, радиоактивного фосфора. Эффект от этих средств был недолгим и незначительным, а переносились пациентами они плохо.

На заре прошлого века, в 1902 году, для лечения ХМЛ впервые с успехом применили облучение селезенки. Благодаря этой процедуре объемы органа сокращались, а неприятные симптомы исчезали. Казалось, эффективный способ наконец найден — вплоть до середины XX века эта терапия считалась единственным методом лечения ХМЛ. Но, увы, это давало лишь кратковременный эффект: в большинстве случаев пациенты теряли работоспособность уже на второй год после постановки диагноза, а еще через год становились лежащими инвалидами.

В течение десятилетий врачи считали болезнь неизлечимой, а терапия ХМЛ носила паллиативный (симптоматический) характер. Первой важной вехой на пути революции в лечении ХМЛ стало появление препарата на основе производной дисульфоновой кислоты алкирующего действия (торговые названия — бусульфан, милеран, миелосан). На многие годы этот препарат стал одним из вариантов выбора при лечении ХМЛ — он снимал симптомы заболевания, а пациенты на фоне лечения могли продолжать работать и вести привычный образ жизни. И все же поводов для полного оптимизма не было: через четыре–шесть лет лечения дело заканчивалось бластным кризом, и примерно через полгода пациент умирал.

Добиться длительных ремиссий у пациентов с ХМЛ ученым удалось в 80-е годы прошлого века, когда для терапии стал использоваться а-интерферон. Было доказано, что он эффективно подавляет Rh-позитивные клетки более чем у половины пациентов с ХМЛ, — это был новый прорыв в лечении заболевания. И все же часто переносимость этого препарата была плохой: 20% пациентов вынуждены были прекращать лечение из-за серьезных побочных эффектов. Некоторые же больные на препарат

не реагировали вообще. При этом с течением времени, пусть и длительного, болезнь неизбежно переходила в терминальную стадию.

Разработать принципиально новые подходы к лечению ХМЛ удалось благодаря развитию молекулярной биологии. Еще в 60-х годах прошлого века ученые Питер Ноуелл (Пенсильванский университет) и Дэвид Хангерфорд (Онкологический центр Фокса Чейза в Филадельфии) впервые расшифровали патогенез ХМЛ, обнаружив соматическую мутацию в стволовой кроветворной клетке, в результате которой происходит обмен генетическим материалом между хромосомами 9 и 22. Это приводит к образованию филадельфийской, или Ph-хромосомы с онкогеном BCR-ABL, который играет ключевую роль в нарушении жизнедеятельности клеток: из нормальных они превращаются в злокачественные. Сегодня филадельфийскую хромосому можно обнаружить при помощи стандартного цитогенетического исследования, или метода FISH.

В результате мутации в организме вместо двух белков синтезируется один, который продуцируется измененной хромосомой, — тот самый аномальный белок BCR-ABL. Он функционирует как фермент тирозинкиназа, из-за которого клетки начинают безудержно расти и делиться, что приводит к образованию огромного количества лейкоцитов в организме, способных влиять на функционирование различных органов.

Киназы правят жизнью клетки, вовремя запуская нужные процессы. Но если ход их работы нарушается, последствия печальны. Чрезмерная активность киназ лежит в основе многих онкологических заболеваний. Кстати, первую тирозинкиназу ученые открыли в 1980 году, изучая онкологическое заболевание кур — саркому Рауса.

О том, что пусковым механизмом развития ХМЛ является активация ABL-тирозинкиназы, стало известно в 1990-е годы. Тогда ученые принялись разрабатывать средство, позволяющее подавить патологическую активность онкопротеина BCR-ABL, то есть ингибитор тироксинкиназы.

Вначале было разработано несколько соединений — гербимицин А, генистеин, кверцетин. Однако по разным причинам их «забраковали». Позднее, в конце 1990-х годов, для ингибирования тирозинкиназ были созданы тирофосфины. Первым стал иматиниб (STI 571 — Signal Transduction Inhibitor), впоследствии получивший коммерческое название «Гливек». Его разработали в фармацевтической компании Novartis после изучения большого числа тирофосфинов. «Отцами» препарата стала целая группа ученых во главе с Николасом Лайдоном, Чарльзом Сойерсом и Брайаном Друкером.

Иматиниб подавляет рост Ph-позитивных клеток и смертоносную активность тироксинкиназы. Молекула препарата встраивается в то место в молекуле ABL-тирозинкиназ, куда обычно встраивается АТФ при фосфорилировании белков. «Гливек» блокирует возможность связывания тирозинкиназы с АТФ и тем самым прекращает фосфорилирование белка, продуцируемого BCR — ABL-геном. В итоге препарат эффективно предотвращает аномальный рост и образование новых раковых клеток. «Гливек» не избавляет больного от миелобластного лейкоза полностью, но позволяет ему жить, регулярно принимая лекарство, подобно тому, как больные диабетом принимают инсулин.

Первые исследования нового средства проводились в группе пациентов, ранее безуспешно лечившихся интерфероном. При использовании дозы 300 мг и выше у пациентов ХМЛ в хронической стадии полные гематологические ремиссии были достигнуты в 89% случаев. Среди 260 больных ХМЛ в стадии бластного криза при использовании препарата в дозах 300–800 мг ответ на лечение наблюдался у 26%. Сегодня установлено, что при лечении «Гливеком» гематологическая ремиссия наступает у 90–95% больных в хронической стадии и у 70% больных в стадии акселерации. Больные, в течение 12 месяцев не отвечавшие на терапию интерфероном, отвечают на «Гливек» в 55% случаев в хронической стадии и в 25% случаев в стадии акселерации. У ранее не леченных больных

в хронической стадии полная гематологическая ремиссия составляет 97%.

В 2000 году «Гливек» впервые опробовали российские пациенты. Как вспоминает в одном из интервью заведующая научно-консультативным отделением химиотерапии миелопролиферативных заболеваний ГНЦ МЗ РФ Анна Туркина, двое молодых россиян начали лечение экспериментальным препаратом STI571 в рамках клинических

• Эффективность «Гливека», безусловно, •  
 • превосходит все ранее известные терапев- •  
 • тические средства, применяемые у больных •  
 • ХМЛ. В настоящее время во всем мире он •  
 • является препаратом первой линии терапии •  
 • для подавляющего большинства больных. •

исследований в Германии. А в феврале 2001 года 140 наших больных ХМЛ, резистентных к лечению интерферонами, были включены в международное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности препарата STI571. «Хочется отметить, что

со времени начала лечения “Гливекон” прошло больше 13 лет, нам хорошо известны отдаленные результаты терапии, которые превзошли все ожидания ученых и врачей. Кстати, те первые двое больных, которые первыми начали получать иматиниб, живы и сохраняют ремиссию. За это время у одного из них родились и растут двое очаровательных детей, которые полностью здоровы», — говорит профессор Туркина.

Эффективность «Гливека», безусловно, превосходит все ранее известные терапевтические средства, применяемые у больных ХМЛ. В настоящее время во всем мире он является препаратом первой линии терапии для подавляющего большинства больных ХМЛ — отмечают ученые из ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. Алмазова» (г. Санкт-Петербург), а также Петербургского государственного медицинского университета в научной статье «Хронический миелолейкоз — до и после применения иматиниба».

Применение нового лекарства было разрешено в США в мае 2001 года после двухлетних клинических испытаний. Создание препарата строго направленного

патогенетического действия стало большим прорывом в борьбе с лейкозом, подобного которому раньше не было. Его появление кардинально изменило подходы к лечению ХМЛ и прогноз таких больных. Терапия достоверно приводит к пятилетней выживаемости у 90% пациентов против 30–40% при лечении цитостатическими препаратами.

«Я считаю, что наступила новая эра в лечении рака. Новое лечение хронического миелолейкоза является наиболее эффективным из всех известных», — заявляет один из разработчиков препарата доктор Брайан Друкер.

Разумеется, выход нового революционного лекарства на рынок не остался незамеченным. Авторитетный журнал *Time* поместил его изображение на обложку, назвав его «пулей» против рака. В 2009 году доктора Друкер, Лайдон и Сойерс получили премию Ласкера–Дебейки за то, что им удалось «превратить смертельный рак в контролируемое хроническое заболевание».

Тем не менее пока не ясно, возможно ли добиться истинного излечения с помощью «Гливека» или его комбинаций с другими препаратами, сколько времени должен лечиться больной после достижения ремиссии и не продлевает ли «Гливек» жизнь даже в случаях развития резистентности к нему. И все же лекарства других групп не уменьшают количество лейкоцитов и не способствуют нормализации крови. «Это не чудодейственное средство, но оно служит моделью для дальнейшего изучения рака, так как воздействует на причину заболевания и не повреждает другие клетки», — говорит Эдвард Бенц, президент Онкологического института Dana-Farber Медицинской школы Гарвардского университета.

Сегодня «Гливек» включен в стандарты лечения ХМЛ во многих странах мира, поскольку продемонстрировал беспрецедентные результаты по сравнению с ранее применявшейся терапией. В России препарат попал в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). И если в 2002–2007 годах около 500 российских больных получали «Гливек» в рамках программы



гуманитарной помощи, то затем государство приняло решение включить его в программу «7 нозологий», на основании которой он предоставляется нуждающимся в нем пациентам бесплатно. Сегодня более 6500 человек в России получают терапию иматинибом. Улучшение обеспечения жизненно важным препаратом позволило повысить эффективность лечения и резко уменьшить смертность больных ХМЛ.

С началом использования иматиниба повышенное внимание стало уделяться развитию целенаправленной, или таргетной терапии для ингибирования известных механизмов, играющих ключевую роль в развитии заболевания. «Гливек» стал родоначальником принципиально новой группы препаратов — ингибиторов тирозинкиназ. Сегодня таких лекарств уже несколько. Вслед за иматинибом были разработаны нилотиниб («Тасигна»), дазатиниб («Спрайсел»), понатиниб («Иклусиг») и пр. На фоне лечения ими у большинства пациентов с ХМЛ возможно достижение стабильной клинико-гематологической и цитогенетической ремиссии, а у части из них лейкоэмические клетки не удастся обнаружить даже с помощью самых чувствительных молекулярных методов исследования.

Фармацевтические компании всего мира продолжают поиск новых препаратов. Например, есть ряд мутаций в филадельфийской хромосоме, которые делают тирозинкиназу устойчивой к действию «Гливека». Поэтому для этих форм лейкоза требуются новые лекарства.

Тем временем ученые предполагают, что ингибиторы протеинкиназ, в том числе тирозинкиназы, перспективны не только в борьбе с хроническим миелобластным лейкозом. Есть ряд других заболеваний, обусловленных патологической активностью различных тирозинкиназ (в том числе крупноклеточный рак легкого, рак почки, глиобластома, миелофиброз, ревматоидный артрит, дистрофия сетчатки), следовательно, с этими болезнями также можно справиться, создав подходящий ингибитор. «Гливек» уже стал единственным препаратом, который показал высокую эффективность и у больных

с диссеминированными гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСО). Альтернативы в лечении таких больных не существует, так как химиотерапия и лучевая терапия практически неэффективны. И если до появления «Гливека» такие пациенты жили в среднем год, то сегодня уже четыре года.

## Инониазид. Горючая смесь

С первых дней своей истории человечество борется с болезнью, которая то, казалось бы, готова сдать в поединке, то снова набирает силу при неблагоприятных социально-экономических условиях — во время войн и в эпоху серьезных перемен. Из всех инфекционных заболеваний туберкулез по уровню смертности уступает только ВИЧ/СПИДу. Недаром раньше его называли «белой чумой».

Туберкулез известен людям с глубокой древности. Туберкулезные изменения в позвоночнике обнаружены при обследовании скелета «гейдельбергского» человека, жившего в каменном веке, а также у сохранившихся египетских мумий. Чтобы избежать заражения, Кодекс Хаммурапи (свод законов Вавилонии) давал право мужу развестись с женой, страдающей недугом, который, судя по описанию, и есть легочный туберкулез. Жители Индии, Португалии, Венеции по закону были обязаны сообщать обо всех случаях этого заболевания. Однако возбудитель туберкулеза, а следовательно, и методы лечения очень долго оставались загадкой для исследователей.

Даже сегодня, в век высоких медицинских технологий, туберкулез каждый год забирает до 2 млн человек. Ни одна из стран мира не победила туберкулез. Статистика, да наверняка и судьба человечества сложились бы по-иному,

если бы человечество не открыло комбинации противотуберкулезных препаратов, в составе которых практически всегда присутствовал изониазид. Несмотря на солидный возраст, препарат еще долго не уступит своих позиций в терапии туберкулеза, уверены фтизиатры.

В войнах XIX столетия в мире погибло в два раза меньше людей, чем от туберкулеза. XX век принял это наследие. Россия в Первой мировой войне потеряла 1,7 млн человек, в то время как от туберкулеза умерли 2 млн.

В разное время жертвами болезни пали писатели Антон Чехов и Илья Ильф, критики Виссарион Белинский и Николай Добролюбов, писатели Джейн Остин и Франц Кафка, композитор Фредерик Шопен, исполнительница роли Скарлетт О'Хара актриса Вивьен Ли и многие другие.

Название «туберкулез» происходит от латинского слова *tuberculum*, что означает «бугорок». Это хроническое инфекционное заболевание в основном передается воздушно-капельным путем и поражает разные ткани и органы. Однако в 90% заболеваний мишенью микобактерии, возбудителя туберкулеза, становятся легкие.

Микобактерии туберкулеза (МБТ) даже при температуре 100 °C способны прожить пять минут. Они не боятся кислот, спирта, низких температур. Попадая в человеческий организм, бактерии вызывают изменения в иммунной системе — в легких и лимфатических узлах образуются мелкие очаги воспаления, которые со временем рубцуются. Часть бактерий переходит в «дремлющее» состояние, но при благоприятных условиях они «просыпаются», вызывают повторное воспаление, расплавляют защитную капсулу вокруг застарелого очага и выходят из него. При активной форме туберкулеза палочка Коха быстро размножается в легких, разрушая их и отравляя организм человека продуктами своей жизнедеятельности. Вместе с кровью и лимфой она может распространяться по всему организму.

Симптомы туберкулеза можно легко принять за симптомы других болезней. Постоянный и самый известный неспециалисту — кашель: при туберкулезе в начале болезни

он сухой, настойчивый, обостряется по ночам и утром. Далее кашель может стать влажным, выделяется мокрота. Обычно больные выглядят очень бледными, а на щеках заметен лихорадочный румянец. Эти люди быстро утомляются, испытывают слабость, особенно утром, теряют в весе, у них снижается аппетит. Для туберкулеза часто характерно и незначительное повышение температуры (37,5–38 °С) вечером или ночью, при этом больной страдает от сильной потливости и озноба. При некоторых формах туберкулеза после приступа кашля может появиться и кровохарканье.

Болезнетворную *Mycobacterium tuberculosis*, микобактерию туберкулеза в 1882 году в Германии открыл Роберт Кох, по имени которого и она была названа палочкой Коха; это открытие было отмечено Нобелевской премией. Кох впервые описал бактерию 24 марта 1882 года, и поэтому в дальнейшем 24 марта было объявлено ВОЗ всемирным днем борьбы с туберкулезом. С этого момента не прекращались попытки найти средство борьбы с этим возбудителем. В 1890 году Кох сообщил миру, что создал «водно-глицериновую вытяжку туберкулезных культур» — туберкулин, с помощью которого предложил лечить туберкулез. Однако новый препарат оказался годен лишь для диагностики заболевания, при использовании в качестве терапии он приводил к прогрессированию болезни и даже гибели больных. В 1919 году был создан вакцинный штамм для противотуберкулезной вакцины, которая получила название бациллы Кальметта–Герена (*Bacilles Calmette–Guerin* — BCG), или БЦЖ. В 1921 году этой вакциной был впервые привит новорожденный ребенок. Сегодня вакцинация новорожденных БЦЖ обязательна во всем мире. Переломным моментом в борьбе с туберкулезом стало открытие в 1943 году американским биохимиком Зельманом Ваксманом — кстати, выходцем из России — стрептомицина, за что ученый был удостоен в 1962 году Нобелевской премии. Однако препарат не был настолько эффективен в терапии страшного заболевания, как хоте-

В поисках эффективного средства борьбы с туберкулезом были испытаны все элементы таблицы Менделеева, органические и неорганические химические соединения. Однако препарат, способный, в отличие от своих предшественников (стрептомицина и ПАСКа), не просто тормозить развитие болезни, а полностью победить ее, был найден там, где его никто не искал. Еще в 1845 году Николай Николаевич Зинин, тогда еще молодой профессор Казанского университета, восстановив азобензол сернистым натрием, получил бесцветные пластинки гидразобензола — первого вещества,

• Первый лекарственный противотуберку-  
 • лезный препарат на основе гидразида, из-  
 • вестный как тубазид, был создан русским  
 • врачом, химиком, выдающимся изобретате-  
 • лем Анатолием Трофимовичем Качугиным.  
 • К сожалению, жену и дочь от туберкулеза он  
 • спасти уже не успел.

содержащего группу  $\text{NH}-\text{NH}$  (формула этого соединения  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNHC}_6\text{H}_5$ ), которое можно считать первым известным нам производным гидразина. Через 30 лет немецкие химики Эмиль и Отто Фишеры (первый стал Нобелевским лауреатом) выделили фенилгидразин

$\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}_2$ . По сути, они смогли заменить атомом водорода одну из фенильных групп молекулы гидразобензола. Когда то же самое удалось сделать и со второй фенильной группой, гидразин предстал перед химиками в относительно чистом виде.

С тех пор получено сотни тысяч производных этого вещества. Самых известных, пожалуй, три: несимметричный диметилгидразин (его формула  $(\text{CH}_3)_2\text{NNH}_2$ ) используется в качестве ракетного топлива, гидразид малеиновой кислоты — как стимулятор роста картофеля, сахарной свеклы, винограда, табака, как основа группы самых эффективных лекарств от туберкулеза, в которых действующим началом стал гидразид изоникотиновой кислоты.

Первый лекарственный препарат на основе гидразида, известный как тубазид, был создан русским врачом, химиком, выдающимся изобретателем Анатолием Трофимовичем Качугиным. В своей исследовательской практике Качугин столкнулся с гидразином (соединением хлорной

известии с аммиаком) еще в 1926 году. Тогда он обнаружил, что это очень ядовитое вещество обладает невероятной лучистой, даже взрывной энергией. Потом был большой перерыв (в 1934 году Качугина арестовали и отправили в лагерь, откуда он был выпущен через четыре года по причине его полной дистрофии), и позже Качугин вспомнил об этом, вплотную занявшись изучением туберкулеза, которым заболела его жена, а потом и дочь. Конечно же, он пытался найти средство, которое спасло бы жизни самых дорогих ему людей. В этом поиске Качугин применил теорию внутреннего потенциала. «Для устранения вредного влияния того или иного вещества на организм, — писал позднее Качугин, — необходимо применить такой антагонист, внутренний потенциал которого должен соответствовать потенциалу вредного вещества». И он нашел. В августе 1949 года (по др. данным 1948 года) ученый смешал гидразин с изоникотиновой кислотой, получив красноватый порошок — гидразид изоникотиновой кислоты. Испробовать его действие было уже не на ком — жена и дочь Качугина умерли. По совету знакомых Качугин обратился к медикам — в Гаграх, во Львове и в Москве врачи взялись опробовать препарат на своих пациентах. Результаты оказались ошеломляющими: у пациентов снижалась температура, в мокроте исчезали палочки Коха, падало РОЭ, восстанавливались силы больного. Туберкулезные бактерии притягивали к себе изоникотиновую кислоту, вместе с которой проникал и гидразин — выделяя огромное количество лучистой энергии, он убивал микробы. Этим и объясняется замечательное свойство инониазиды: препарат активен только в отношении туберкулезных микобактерий, при этом быстро проникает во все ткани и органы, а его противотуберкулезная активность не зависит от pH среды.

Новым препаратом заинтересовалось Министерство здравоохранения. Поскольку Качугин заявил, что препарат действует и на рак легких, то приказом министра здравоохранения было предложено провести испытание препарата. Приготовлением лекарства должен был заняться ВНИХФИ. Качугин как автор изобретения охотно

делился с коллегами всеми данными, которые заносились в особую тетрадь — ее нельзя было выносить за пределы института. Однако через некоторое время изобретателю пришлось покинуть ВНИХФИ, а его бывшие коллеги продолжили работу.

Через два года, в 1952 году, когда немецкий химик и предприниматель Герхард Домагк (трест IG Farbenindustrie) объявил на весь мир об открытии сильнейшего противотуберкулезного препарата, советский ВНИХФИ рапортовал об изобретении нового противотуберкулезного средства — фтивазида (производное изониазида). Качугин пытался судиться с институтом в мае 1953 года, но поскольку в НИИ заявили, что их препарат по химическому составу не имеет ничего общего с препаратом истца, то дело было прекращено за отсутствием состава преступления. Состав препарата долгое время не афишировался под предлогом, что открытие строго засекречено. А еще через некоторое время ВНИХФИ выпустил еще более мощное средство — тубазид, — тот самый гидразид изоникотиновой кислоты, открытый в 1949 году Качугиным.

В настоящее время изониазид входит в классификацию Международного союза по борьбе с туберкулезом и наряду с рифампицином относится к препаратам первого ряда (то есть наиболее эффективным). Применяется в составе комбинированных схем лечения, совместно со стрептомицином, рифампицином, пиразинамидом и этамбутолом. В РФ препарат включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, цены на которые регулируются, чтобы препарат был доступен населению, потому что изониазид по-прежнему остается основным наиболее эффективным средством лечения туберкулеза, препаратом первой линии. Препарат до сих пор входит в стандартные схемы лечения. «Если терапевтическую дозу изониазида растворить в железнодорожной цистерне с водой и тщательно размешать, то каждая капля этого раствора будет обладать бактерицидными свойствами в отношении МБТ», — так мощь препарата оценил д.м.н., профессор ДонНМУ им. М. Горького Борис Нореико.

«Если вы откроете истории болезни пациентов 70-х, 80-х, 90-х годов, то увидите, что их лечили комбинациями противотуберкулезных препаратов, в составе которых практически всегда присутствовал изониазид», — говорит заведующий кафедрой фтизиатрии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет» им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ доктор медицинских наук, профессор Владимир Анатольевич Стаханов. Медикам удалось победить всплеск туберкулеза, начавшийся в 90-х годах XX века, — в последние годы заболеваемость хоть и медленно, но снижается.

Туберкулез не собирается сдаваться: в ответ на все более современную терапию отвечает более хитрым механизмом защиты — множественной лекарственной устойчивостью. В этом случае организм уже не реагирует на традиционную терапию. Постоянно выделяя туберкулезные палочки, такие больные заражают окружающих заболеванием, уже устойчивым к сегодняшним препаратам. По данным ВОЗ, за 2012 год в мире выявлено 450 000 новых случаев заболевания этой формой туберкулеза, в том числе в России.

«Под множественной лекарственной устойчивостью понимается устойчивость МБТ к рифампицину и изониазиду одновременно, а уже само это говорит о серьезном значении препарата изониазида для фтизиатрии. Более того, среди фтизиатров старой закалки есть мнение, что, даже если микобактерии проявляют устойчивость к изониазиду, при невысокой степени устойчивости препарат все равно работает», — рассказал профессор Стаханов.

Изониазид и рифампицин — это наиболее активные и эффективные противотуберкулезные препараты на сегодняшний день. В России выпускается препарат «Феназид» — хелатный комплекс изониазида с молекулой железа, который, при одинаковой с изониазидом антимикобактериальной активности, обладает лучшей переносимостью больными, однако в противотуберкулезных учреждениях, учитывая масштаб заболевания туберкулезом и необходимость обеспечить бесплатными лекарствами



всех больных, в основном применяется более доступный по цене и производимый большим количеством фармацевтических фирм изониазид. «Будущее у этого препарата очень и очень перспективное», — уверен Владимир Стаханов.

В 1951 году в США были начаты клинические испытания двух новых противотуберкулезных препаратов — изониазида и ипрониазида. Исследователи отметили, что больные испытывали легкое возбуждение, начинали демонстрировать избыток сил, а некоторые даже стали нарушать общественный порядок в больнице.

В 1952 году французский психиатр Жан Делей сообщил о положительных результатах лечения депрессии изониазидом. В том же году американский врач Макс Лурье решил использовать изониазид для коррекции депрессивного состояния. На следующий год Лурье и его коллега Гарри Зальцер сообщили, что в 60% случаев препарат оказался эффективным и с успехом корригировал депрессию. Они впервые предложили назвать этот эффект антидепрессивным.

## Инсулин. Это сладкое слово «ЖИЗНЬ»

• **И**нсулин называют самым революционным •  
 • препаратом, который в начале XX века пода- •  
 • рил больным сахарным диабетом жизнь. Истории •  
 • инсулина более 90 лет. С ней связаны три Нобелев- •  
 • ские премии. •

По данным ВОЗ, сейчас в мире около 382 млн человек с сахарным диабетом. Каждый год от диабета и его последствий умирает около 5 млн человек. Каждые 10–15 лет количество больных увеличивается вдвое. По прогнозам Международной федерации диабета (IDF), при таких тем-

пах в 2035 году страдающих диабетом будет уже почти 600 млн. Столь массовое распространение заболевания ВОЗ уже назвал настоящей пандемией. Еще в начале XX столетия пациенты умирали от сахарного диабета. Сейчас эта болезнь считается хронической: соблюдая все назначения, люди живут практически нормальной жизнью десятки лет. Международное сообщество даже придумало медаль, которую выдают тем, кто прожил с этим диагнозом более 50 лет. Уже существует множество препаратов для терапии сахарного диабета, сейчас в разработке компаний, по данным Ассоциации исследователей и производителей фармацевтической продукции США (PhRMA), находится около 180 новых лекарств. Рынок препаратов для лечения сахарного диабета к 2018 году, по прогнозам экспертов, может составить \$58 млрд.

Упоминания о болезни, которую сейчас называют сахарным диабетом, появилось, по мнению историков, более 2000 лет назад. Римские и греческие врачи отмечали сочетание таких признаков, как большая потеря жидкости, жажда и снижение веса. Уже позже врачи отметили сладкий запах мочи, а один из них, попробовав, и сладкий вкус. Естественно, возникла мысль о том, что в организме накапливается сахар или глюкоза, которая обычно потребляется клетками для выработки энергии.

В норме это происходит примерно так: глюкоза поступает в организм с пищей. Но для того, чтобы она попала в клетки, ей необходим помощник — гормон инсулин. Действует эта схема довольно хитро: инсулин садится на определенные рецепторы клетки, после чего в ее мембране открываются каналы, через которые глюкоза проникает внутрь клетки. Если по каким-то причинам инсулина не хватает, глюкоза начинает накапливаться в крови и моче. Но для того, чтобы все это выяснилось, понадобились время и научное любопытство.

В 1869 году немецкий патологоанатом Пауль Лангерганс, исследуя поджелудочную железу под микроскопом, обнаружил маленькие скопления клеток, которые позже были названы в его честь островками Лангерганса. Их роль

тогда осталась невыясненной. В 1889 году немецкие физиологи Йозеф фон Меринг и Оскар Минковски обнаружили, что при удалении поджелудочной железы у собак в их крови резко повышается концентрация сахара. Эти сведения были связаны с симптомами болезни у людей, и возникло предположение, что сахарный диабет вызывают нарушения работы поджелудочной железы.

В 1900–1901 годах важные исследования провел российский врач Леонид Соболев. При перевязке протоков поджелудочной железы у собак он отметил, что атрофируется та часть, которая отвечает за пищеварение, но не островки Лангерганса. Он предположил, что островки отвечают за внутреннюю секрецию, и даже высказал мысль, что перевязку протоков поджелудочной, например, у новорожденных телят, можно использовать для получения вещества, годного как противодиабетический препарат. К сожалению, Соболев умер в молодом возрасте и работы свои не продолжил. А его имя, но не след его работы, надолго затерялось в истории создания великого лекарства.

Пока ученые все еще не были уверены в механизме развития сахарного диабета, в Германии уже пробовали лечить людей экстрактом из поджелудочной железы. В Берлине этим занимался доктор Георг Зульцер. Но многочисленные побочные эффекты заставили его прекратить работу. Заинтересовавшаяся работами Зульцера немецкая компания Hoechst пробовала заключать контракты на получение экстракта с несколькими учеными, но тех преследовали неудачи. В 1914 году контракты были расторгнуты.

В 1916 году английский физиолог Эдвард Шарпи-Шефер предположил, что веществом, которое производится островками Лангерганса, является гормон, который он назвал инсулином (от лат. *insula* — остров). И тогда все усилия были направлены на то, чтобы выделить этот гормон из поджелудочной и попытаться лечить им диабет. Решающую роль в этом сыграл будущий нобелевский лауреат — канадский врач Фредерик Бантинг. В 1920 году он собирался стать частным хирургом, но потерпел финансовое

фиаско, после чего устроился на должность ассистента профессора Медицинской школы Университета Западного Онтарио. Библиографы Бантинга полагают, что он обратился к теме сахарного диабета после того, как от этой болезни умер друг его детства. Среди прочей научной литературы Бантинг прочитал статью о попытках получения гормона из поджелудочной железы. Однако гормон в процессе выделения быстро разрушался пищеварительным ферментом трипсином. И Бантинг пришел к тому же выводу, что двадцатью годами ранее и Леонид Соболев: нужно разделить эндокринную часть поджелудочной и экзокринную. Он записал в своем дневнике: «Перевязать протоки поджелудочной у собак. Подождать шесть–восемь недель. Удалить и экстрагировать». Таким образом он надеялся получить экстракт клеток островков Лангерганса, не разрушенный трипсином.

По совету своего научного руководителя Бантинг обсудил тему с профессором Торонтского университета Джоном Маклеодом. Бантинг вспоминал, что Маклеод сначала скептически отнесся к его идее. Однако Бантинг был настойчив. В конце концов Маклеод выделил Бантингу лабораторию, нескольких собак и помощника — студента Чарльза Беста на время, пока он сам уедет в отпуск. Пока Маклеод отдыхал, Бантинг и Бест провели ряд экспериментов: у одной собаки перевязали протоки поджелудочной, получили экстракт из островковых клеток и ввели его собаке с гипергликемией. Животное поправилось. Бантинг и Бест сообщили о результатах своего исследования в клубе «Физиологического журнала». Вернувшийся из отпуска Маклеод тоже ухватился за эту тему, но в компании с биохимиком Джеймсом Коллипом. Бантинг и Бест стали получать экстракт из поджелудочной нерожденных телят. Еще Соболев писал, что у плодов островки Лангерганса развиваются быстрее, чем пищеварительные ферменты: таким образом можно получать больше экстракта. Джеймс Коллип разработал технологию очистки экстракта. Многочисленные успешные эксперименты на собаках позволили ученым задуматься об испытаниях на людях.

Первым пациентом исследователей стал 14-летний Леонард Томпсон, страдавший так называемым ювенильным диабетом (диабетом 1-го типа). Врачи описывали его как совершенно истощенного, умирающего мальчика, от которого остались кожа да кости. В январе 1922 года ему сделали первую инъекцию экстракта, содержащего инсулин. Первая инъекция вызвала у мальчика жуткую аллергию. Почти две недели Джеймс Коллип очищал экстракт, и 23 января Леонарду сделали вторую инъекцию. После нее Томпсон быстро пошел на поправку. Все ликовали. Известие о спасенном мальчике вызвало международную сенсацию и поток пациентов в Торонто. Университетские ученые и врачи делали сотни инъекций. Рассказывают историю, как в Торонто привезли поездом десятилетнюю девочку, которая по пути впала в кетоацидотическую кому. Приехавший прямо на вокзал Бантинг сделал ей спасительную инъекцию. После этого девочка прожила 61 год, все время принимая инсулин.

История успеха в короткое время успела опутаться интригами. Маклеод сделал доклад на заседании Общества американских врачей, где представил открытие инсулина практически своей заслугой. Бантинг был возмущен. Даже объявление Нобелевского комитета в 1923 году лауреатами как Бантинга, так и Маклеода не примирило бывших соратников. Бантинг заявлял, что премию он должен был бы разделить с Бестом. Тем не менее решение Нобелевского комитета не меняется. Свою премию Бантинг все же поделил с Бестом. Маклеод же в ответ поделился с Коллипом. Но вместе они уже больше не работали.

Бантинг не стал патентовать свое открытие, а отдал права на него Университету Торонто, который тут же стал продавать лицензии на технологию фармкомпаниям. Первой лицензию получила американская компания Eli Lilly, следом на рынок вышли в 1923 году датская Novo Nordisk и немецкая Hoechst.

Компании выпускали говяжий и свиной инсулин, которые очень похожи на человеческий (свиной отличался одной аминокислотой, говяжий — тремя). Тем не менее

они все же не были совершенными для лечения людей. В 1926 году ученому из американского университета Джона Хопкинса Джону Абелю, занимавшемуся гормонами, первому удалось получить инсулин в кристаллическом виде. Поскольку инсулин лучше переносится в кристаллизованной форме, компания Hoechst первой приступила к выпуску инсулина в этой форме в промышленном масштабе. Ученые и фармкомпании работали над усовершенствованием препарата, и после создания в 1936 году ученым Хагедорном вместе с сотрудниками Novo Nordisk инсулина пролонгированного действия компании стали выпускать новый вид препарата.

• Компании выпускали говяжий и свиной •  
• инсулин, которые очень похожи на челове- •  
• ческий (свиной отличался одной аминокис- •  
• лотой, говяжий — тремя). Тем не менее •  
• они все же не были совершенными для •  
• лечения людей. •

Новым этапом в истории инсулина стало открытие в 1955 году английским биохимиком Фредериком Сенгером природы и структуры белка инсулина. Это стало фундаментальной основой для возможного получения синтетического гормона. В Кембриджском университете, где работал Сенгер, смогли синтезировать белок только в лабораторных условиях. В 1958 году Сенгер за эту работу был удостоен Нобелевской премии. В 1964 году Нобелевскую премию за определение пространственных структур биологически активных веществ, в том числе и инсулина, получила английский биохимик Дороти Кроуфут-Ходжкинс.

Но прошло еще долгих 26 лет, прежде чем исследователи Гарвардского университета Вальтер Жильбер и Петер Ломедико создали технологию синтеза инсулина. Чуть позже инсулин был создан методом генной инженерии, которая только начала прокладывать путь от теории к практике.

Это была захватывающая гонка. По словам ученого Дэвида Геддла, работавшего в американской биотехнологической компании Genentech, над созданием человеческого рекомбинантного инсулина работали три группы: в Университете Калифорнии в Сан-Франциско, в Гарвардском

университете и в компании Genentech. По словам Геддла, именно конкуренция подгоняла его и коллег: «Я понимал, что Уолтер Гилберт из Гарварда — очень успешный ученый, и каждый новый день я боялся услышать новость, что его группа добилась успеха». Перед группой стояла непростая задача. Во-первых, нужно было химически синтезировать человеческий ген инсулина, во-вторых, клонировать его, в-третьих, вставить его в геном бактерии, чтобы белок мог производиться в неограниченном количестве. В 1978 году рекомбинантный инсулин был получен в компании Genentech. В 1982 году этот инсулин был одобрен FDA. Этому в значительной мере способствовала заинтересованная в новом продукте компания Eli Lilly, первой получившая лицензию на препарат и первой выведшая его на рынок в том же 1982 году. Компания Novo Nordisk выпустила рекомбинантный инсулин в 1985 году, а компания Hoechst — в 1999-м. До сих пор эти три компании (в 2004 года бывшая компания Hoechst вошла в состав Sanofi) — лидеры мирового рынка, они выпускают 99% мирового инсулина, который по большей части используется при сахарном диабете 1-го типа.

Если еще в XIX веке полагали, что это одно заболевание, то сейчас ясно, что это группа заболеваний. Наиболее широко известен диабет 1-го и 2-го типа, встречается гестационный диабет (возникающий во время беременности) и некоторые другие типы.

Диабет 1-го типа возникает из-за гибели бета-клеток поджелудочной железы, продуцирующих инсулин. Их атакует собственная иммунная система. Это приводит к дефициту инсулина и повышению уровня глюкозы в организме. Заболевание, как правило, поражает людей в детском и юношеском возрасте. Развивается оно быстро и без лечения протекает тяжело.

Диабет 2-го типа в самом начале не связан с инсулиновой недостаточностью. Чаще всего он связан с инсулинорезистентностью: клетки не воспринимают инсулин, гормон не связывается со своими рецепторами в достаточном количестве, вследствие чего в клетку проникает мало

глюкозы. И это, в свою очередь, приводит к повышению уровня глюкозы в крови.

По данным ВОЗ, сахарным диабетом 1-го типа страдает примерно 5% всех больных диабетом. Почему же усилия общества и фармкомпаний по большей части были направлены на инсулин? Во-первых, без инсулина эти больные просто не могут жить. Во-вторых, это болезнь в основном детская, так что это становится вопросом социальным. В-третьих, даже при диабете 2-го типа, когда инсулин вроде бы продуцируется в организме на должном уровне, в течение болезни он истощается, и тогда больных СД2 переводят с других сахароснижающих препаратов на инсулин.

«В норме, когда инсулина достаточно, уровень глюкозы в крови может колебаться от 3,5 до 8 ммоль/л, — рассказывает директор Института диабета ФГУ «Эндокринологический научный центр» профессор Марина Шестакова. — У больных диабетом уровень глюкозы натошак — выше 7–8 ммоль/л. Организм нуждается в постоянном уровне глюкозы, потому что в первую очередь мозг и затем мышцы потребляют ее 24 часа в сутки. Причем этот уровень в течение суток колеблется. Это происходит в основном во время приема пищи — в организм сразу попадает много глюкозы. В связи с этим и поджелудочная корректирует свою работу».

Есть постоянный или базальный уровень производства поджелудочной инсулина, а есть пищевой (болюсный). Производители инсулина учитывают эту особенность. Они выпускают так называемый «длинный» инсулин, который призван поддерживать базальный уровень, и «короткий», принимаемый до или во время еды. Есть еще и смешанные виды.

Применение обычных человеческих инсулинов, среди которых вроде уже были и длинные, и короткие, все же полностью не воспроизводит физиологическую картину производства инсулина в организме человека. Например, короткие инсулины начинали действовать через 30–40 минут после введения, и уровень инсулина поддерживался часов пять. Это означало, что пациенты должны быть



достаточно дисциплинированными и внимательными (принимать инсулин за 40 минут до еды). Во-вторых, действие короткого инсулина в течение нескольких часов накладывалось на действие длинного базального инсулина.

Ученые посчитали, что они могут подкорректировать или модифицировать человеческий инсулин, придав ему нужные свойства. Применяв новые технологии, компании смогли создать так называемые аналоги инсулина. Сначала появились аналоги инсулина ультракороткого действия, которые действовали быстро и меньше время и были более приближены к физиологии. Первый ультракороткий инсулин выпустила в 1996 году компания Eli Lilly. Затем со своими ультракороткими инсулинами вышли на рынок Novo Nordisk и Sanofi. Одновременно исследователи работали и над длинными базальными инсулинами, чтобы те действовали 24 часа в сутки и способствовали постоянному ровному уровню инсулина. Здесь первенствовала компания Sanofi: в 2001 году она вывела на рынок аналог базального инсулина «Лантус», который стал считаться золотым стандартом инсулина. У Novo Nordisk тоже появился базальный инсулин. Высокая конкуренция заставляет компании идти, как говорится, ноздря в ноздю и постоянно придумывать что-то новое. В компаниях продолжают совершенствовать инсулин, потому что пока альтернативы ему нет.

Работают ученые и над созданием других форм препарата. Несмотря на то что были сделаны всевозможные усовершенствования для удобства пациентов, которые сами могут вводить себе инсулин с помощью одноразовых шприц-ручек, ясно, что инъекции — не самый удобный способ введения препарата. В свое время надежды возлагались на ингаляционную форму. В 2006 году был одобрен ингалятор компании Pfizer, но у него было немало недостатков, в связи с чем компания сняла его с производства. Отказались от этих проектов и в Novo Nordisk и Eli Lilly. Тем не менее свой ингалятор разработала компания MannKind Corp, который зарегистрирован в 2014 году, а права переданы Sanofi. Пытались создать и пластыри с инсулином, но пока о готовности таких продуктов ничего

не сообщается. Еще одна попытка — таблетка. Естественно, о ней задумывались в первую очередь, поскольку она наиболее удобна для приема. Компании долго даже не брались за такие проекты. Как помним из истории создания инсулина, он быстро расщепляется пищевыми ферментами. Понятно, что, попав в желудочно-кишечный тракт в виде таблетки, он тоже будет подвергаться воздействию ферментов, и рассчитать его дозу и поддержание уровня будет чрезвычайно трудно. Однако компания Novo Nordisk недавно объявила о том, что работает над таким проектом и верит в его успех.

Конечно, есть замыслы и вовсе отказаться от инсулина. По мнению Марины Шестаковой, большие перспективы для больных с сахарным диабетом 1-го типа открывают клеточные технологии. Ученые уже могут заставить стволовую клетку превратиться в бета-клетку поджелудочной. Сейчас идут разработки, как научиться еще этими клетками грамотно управлять.

Более дальние перспективы связаны с генной терапией, когда ученые создадут воспроизводимые технологии замены дефектных генов на нормальные.

Исторически весь мировой рынок инсулина был поделен между тремя компаниями. Самая большая доля принадлежит Novo Nordisk, поменьше — Eli Lilly и Sanofi. (Над препаратами для сахарного диабета 2-го типа работает куда больше мировых фармкомпаний.) В России уже давно велись разработки собственного инсулина как одного из стратегических препаратов. История у них была сложная и до недавних пор не очень успешная. Небольшие объемы производились в Институте биоорганической химии им. Шемякина и Овчинникова, опытное производство построила компания «Национальные биотехнологии» в Оболенске, что-то выпускалось в Уфе и Новоуральске. Все это были капли в море. Российский инсулин плохо продвигался, в том числе из-за консервативности врачей, которые слишком уж привыкли к иностранным лекарствам и убеждали всех, что у нас — «не то». Не убеждали их и многочисленные исследования, уверявшие, что в России уже

настолько отработали технологии, что способны производить качественный инсулин. Сейчас, одна из прогрессивных российских компаний «Герофарм» — купила компанию «Национальные биотехнологии» и готовится серьезно заняться производством инсулина.

Не дремлют и гранды. Sanofi купила завод в Орловской области, и теперь «Санофи-Авентис-Восток» производит инсулин «Лантус» по полному циклу, исключая субстанцию. Novo Nordisk готов к вводу своего завода в Калужской области, а Eli Lilly подписала договор с известной российской компанией «Р-Фарм» на выпуск всей линейки ее инсулинов. Так что скоро и они станут локальными российскими производителями.

## Кокаин.

### Нам осталось уколоться...

• **К**орень «каин» в популярных препаратах — но- •  
 : вокаине, лидокаине и пр. — напоминает о ко- :  
 : каине — легендарном анестетике растительного :  
 : происхождения, предшественнике современных :  
 : синтетических болеутоляющих препаратов. :

«Такого нет философа на свете,  
 Чтобы зубную боль сносил спокойно,  
 Пусть на словах подобен он богам  
 В своем презрении к бедам и страданиям», —

написал в свое время Уильям Шекспир, и с ним, пожалуй, сложно не согласиться. С необходимостью терпеть болезненные процедуры в кабинете стоматолога на протяжении жизни сталкивается каждый, и не один раз. Скорее всего, именно поэтому в последние годы новые местные анестетики представлены в большей степени стоматологическими препаратами.

«Боль — сторожевой пес здоровья», — говорили древние египтяне. Болевые импульсы выполняют защитную функцию, сигнализируя мозгу, что какая-то система организма переживает сбой, грозящий серьезными проблемами или даже смертью. Но чтобы врач имел возможность своевременно оказать необходимую помощь, необходимо «сторожевого пса» усмирить — эту задачу и призваны решать современные анестетики.

С каждым годом рынок этих препаратов неуклонно растет: в ответ на запросы потребителя фармпроизводители постоянно представляют новые модификации лекарственных средств, расширяют линейку препаратов в поисках более безопасных и эффективных средств.

Всего за 2011–2014 годы на рынке обезболивающих лекарств представлено семь новых препаратов. И это притом, что разработка, исследования и вывод лекарства на рынок занимает около десяти лет!

Еще в древности человек обнаружил способность некоторых растений усмирять боль. Но только одно из них стало одновременно и его верным другом, и неуправляемым врагом. Кустарник рода *Erythroxylum* соса, распространенный в тропической зоне Южной Америки, в Африке, Индии, на острове Ява и на Шри-Ланке, в своих листьях содержит вещество, ставшее родоначальником местной анестезии — кокаин.

Жители Анд индейцы аймара были знакомы со свойствами листьев коки с III века до н.э. Они постоянно жевали их, чтобы зарядиться энергией и побороть сонливость, которая возникает из-за низкого атмосферного давления в горах, а также чувство голода и жажды. Даже расстояние индейцы измеряли по числу использованных в пути шариков из коки. Это растение действительно особенное: в 100 г его листьев содержится недельная норма железа, цинка и фосфора, витамины, белки и алкалоиды — собственно кокаин. Разумеется, свойства листьев кустарника использовались и в медицинских целях. Пережевывая, их часто в качестве анестезирующего средства применяли при трепанации черепа.

Древние индейцы считали кустарник священным. Согласно легенде инкская богиня Кука Мама (Мама Кока) некогда была прекрасной женщиной, которая за прелюбодеяние была превращена в куст коки.

Европейцы узнали о чудодейственном растении после открытия Колумбом Америки. Кое-кто из конкистадоров, наблюдавших обычаи местных жителей и отмечавших их привычку постоянно жевать коку, рискнул попробовать это растение. Доктор Паоло Мантегацца был одним из немногих смельчаков — сначала он жевал листья, потом стал пить настой коки. «Я смеялся над простыми смертными, обреченными на жизнь в этой долине, в то время как я уносился прочь на крыльях двух листьев коки и пролетал сквозь 77438 миров, каждый из которых был восхитительнее предыдущего», — так он описывает свои ощущения от употребления листьев. Накопив материал, доктор выпустил книгу «Гигиенические и медицинские достоинства коки», однако результаты его экспериментов не вызвали большого интереса со стороны медицинской общественности.

Если говорить о более основательном подходе к использованию кокаина в медицинских целях, то первым действующее вещество из листьев коки смог выделить соискатель докторской ученой степени Альберт Ниманн. В 1857 году соответствующее поручение он получил от своего руководителя Фридриха Вёлера — австрийским путешественником Карлом фон Шерцере специально для лаборатории был доставлен из Перу целый сундук листьев. Ниманн и дал алкалоиду название «кока». Чуть позднее доктор умер от токсической пневмонии, однако его метод выделения кокаина из растительного сырья взяла на вооружение фармацевтическая фирма Merck, специализировавшаяся на производстве морфина. В 1862 году компания произвела целых 100 г кокаина. Субстанция *Cocainum hydrochloricum* появляется в ее прейскуранте по цене 16 дойчемарок за драхму (3,6 г).

Пытливые умы ученых стали активнее проявлять интерес к вопросу о возможностях применения кокаина в медицинских целях. Учитывая наркотические свойства

вещества, американец Бентлей предложил его как препарат для приема во время лечения зависимости от морфия и нашел поддержку среди коллег в Америке и Европе.

Непосредственно в том качестве, в каком сегодня используются современные анестетики, кокаин применил в 1879 году петербургский фармаколог профессор Василий Анреп. Он убедился в локальном анестезирующем действии вещества, проводя эксперименты сначала на лягушках, а затем на самом себе: вводил раствор кокаина себе под кожу, наносил его на язык.

Однако своей некогда огромной популярностью кокаин обязан основоположнику психоанализа Зигмунду Фрейду — первый свой труд ученый посвятил именно этому веществу. В 1883 году немецкий врач Теодор Ашенбрандт проверил действие раствора гидрохлорида кокаина на баварских военных. Солдат, упавший на марше в обморок от усталости, после столовой ложки раствора прошел еще несколько километров. Это исследование заинтересовало Зигмунда Фрейда — он взялся за исследования вещества, тем более что компания Merck, задумавшись о перспективах медицинского применения кокаина при состояниях истощения, готова была платить. Ученый проводил исследования кокаина, выпускаемого фирмой Parke-Davis. Он надеялся прославиться и, конечно же, разбогатеть. Последнее было особенно необходимо, чтобы жениться на любимой и любящей его девушке. Фрейд ставил эксперименты на себе.

По результатам первых экспериментов с кокой Фрейд сделал вывод, что препарат излечил его от депрессии. «Создается впечатление, что настроение, вызванное приемом доз коки, обусловлено не столько непосредственной стимуляцией, сколько исчезновением тех физических факторов, которые вызывают депрессию», — полагал он. Более того, ученый отметил его перспективы как стимулятора, средства от расстройств пищеварения, истощения, морфинизма и алкоголизма, афродизиальное средство. Столь оптимистичными прогнозами он поделился в своей первой публикации «О коке».

Надо заметить, что в опытах участвовал и коллега Фрейда офтальмолог Карл Коллер. Тот обратил внимание на потерю чувствительности кожи под действием кокаина, а чтобы убедиться в этом, закапал раствор кокаина себе в глаз и колол его иглой. Самое главное, что помимо потери чувствительности благодаря раствору кокаина человеческий глаз становится неподвижным, то есть произвольный рефлекс в ответ на малейшие раздражители купируется. Это как раз то, чего так не хватало офтальмологам во время операций! Коллер не преминул воспользоваться открытием на практике и в 1884 году доложил об успешных операциях на заседании Общества врачей Вены. Его открытие стало не только переворотом в офтальмологии. Благодаря кокаину появились новые перспективы диагностических и оперативных вмешательств в хирургии носа и гортани. Объем заказов Merck после этого события значительно вырос. А Карла Коллера, очень скоро перешедшего в своей практике на более безопасные анестетики, друзья до конца жизни в шутку так и звали — Кока-Коллером.

Между компаниями, выпускавшими кокаин, развернулась самая настоящая борьба. С середины 1880-х годов крупнейшим конкурентом Merck в США была компания Parke-Davis. В своем экспертном заключении о препарате кокаина фирмы Parke, Davis & Company, опубликованном в венской медицинской прессе в 1886 году, Фрейд отметил, что препараты этого производителя и его конкурента «отличаются друг от друга только по вкусу». «В целом удовлетворительные результаты исследований и более низкая стоимость (чем в Европе) препарата, обусловленная большими запасами листьев коки, переработка которых осуществляется в стране происхождения, и более низкими затратами на транспортировку готового алкалоида по сравнению с затратами на транспортировку листьев, указывают на то, что препарат кокаина фирмы Parke, Davis & Company ожидает блестящее будущее», — заявил исследователь. Компания Merck в том же журнале опубликовала опровержение, подчеркнув, что ее кокаин гарантирует

высокое качество, доказанное бесчисленными экспериментами, и это свойство для врача не бесценно.

Востребованность кокаина росла, производители едва успевали обеспечивать рынок своей продукцией. В 1887 году Merck начинает закупать сырье у компании Kitz & Co. в Лиме.

Однако статьи Фрейда о кокаине к тому времени стали не столь оптимистичными, автор даже предостерегал от применения инъекций, а после 1887 года и вовсе перестал писать о когда-то восхваляемом им препарате. Причиной таких изменений стала

гибель друга Зигмунда Фрейда, профессора Физиологического института Вены Эрнста фон Флейшеля. Пытаясь избавиться от хронических болей, он пристрастился к морфию. Чтобы победить эту зависимость, Флейшель по рекомендации

своего товарища начал употреблять кокаин, увеличивая дозы, и в результате стал первым кокаинистом в Европе.

Тем временем перед кокаином в медицине открывались все новые горизонты. В 1898 году немецкий врач Август Бир ввел раствор кокаина в субарахноидальное пространство больного и провел операцию (позднее этот метод стали называть спинномозговой анестезией).

Через год его соотечественник хирург Карл Шлейх получил обезболивающий раствор, который можно было долго хранить во флаконах. Для этого к 0,05%-ному раствору поваренной соли он добавил кокаин. Шлейх применял новый метод при удалении опухолей, ампутации конечностей, вскрытии гнойников без наркоза, ежедневно проводя по 10–12 операций. Понимая, какие перспективы ожидают кокаин, производители также старались не упустить своей выгоды. Уже в 1902–1906 годах Merck производит более 2 т вещества каждый год, дополнительно закупает сырье на плантациях Явы. До Первой мировой войны компания была фактически монополистом на этом рынке. Однако

В России кокаин приобрел значительную популярность в 1910-е годы — в московских аптеках на улице Тверская-Ямская упаковка стоила один рубль. В США в городе Мемфис (штат Теннесси) кокаин продавался в обычных аптеках по цене от 5 до 10 центов в зависимости от размера упаковки.



с 1911 года ей пришлось делить рынок с другими производителями кокаина: компанией K.F. Beringer & sons, фабриками в Маннгейме-Вальдхофе, Нидере-Ингельхайме, в Людвигсхафене, фирмами Knoll & Co., F. Hoffmann — La Roche & Co. и др. В 1913 году Merck производит более 7 т кокаина в год. В компании всегда подчеркивали, что субстанция производилась исключительно для медицинских целей.

Триумф кокаина омрачался одним фактом: многие врачи, попытавшиеся укротить его и заставить служить на благо здоровья пациентов, заплатили очень высокую цену, став кокаиновыми наркоманами.

Белый порошок стремительно входил в моду, порождая тем самым первую кокаиновую эпидемию 80-х годов XIX века. Предупреждения немногочисленных исследователей — немецкого ботаника Эдуарда Фридриха Пёппига и швейцарского натуралиста и дипломата Иоганна Якоба фон Чуди, — которые, опираясь на наблюдения за индейцами в Перу и других странах Южной Америки, отмечали негативные последствия чрезмерного употребления коки, были забыты на фоне всеобщей эйфории. Хорошие рекомендации кокаину давали Томас Эдисон, Жюль Верн, Эмиль Золя, Генрих Ибсен.

В США в 1900 году кокаин вошел в первую в пятерку самых продаваемых лекарств. Его активно прописывали пациентам, даже рекомендовали детям от укачивания, до и во время морского путешествия. В продаже можно было увидеть порошок кокаина «от насморка», аэрозоль для полости рта и носа, капли от зубной боли, леденцы для лечения охрипшего горла у певцов и ораторов, а также пудры, мази, сигареты. Фирма Parke-Davis выпустила даже раствор для внутривенных инъекций в комплекте со шприцем.

Помимо лечебных свойств спортсмены оценили способности кокаина придавать силы и снижать чувство усталости.

В рекламе кока-колы говорилось, что напиток «содержит тоник и стимулирующие вещества из растений коки».

В России кокаин приобрел значительную популярность в 1910-е годы — в московских аптеках на улице Тверская-Ямская упаковка стоила один рубль. В США в городе Мемфис (штат Теннесси) кокаин продавался в обычных аптеках по цене от 5 до 10 центов в зависимости от размера упаковки.

К началу XX века, по мере более близкого знакомства медиков с кокаином и последствиями его применения, интерес к этому препарату стал угасать. Одной из причин стало то, что кокаин порождает зависимость. Более того, для каждого пациента нужно было определять безопасную дозировку, чтобы избежать тяжких последствий для его здоровья или, еще хуже — смерти. Сделать это было не просто. В 1912 году только в США появилось свыше 5000 сообщений о летальных случаях, связанных с употреблением кокаина. Не добавляли оптимизма и появившиеся в медицинской литературе сведения о многочисленных случаях повреждения носовой перегородки, вызванных назальным способом употребления кокаина, а также о фактах эрозии эпителия роговицы глаза при высокой дозировке или повторном использовании вещества в офтальмологии.

Наконец, в 1911 году был синтезирован новокаин, который постепенно вытеснил кокаин из хирургической практики. В настоящее время в медицине кокаин практически не используется. Ряд ученых проявляли интерес к перспективам использования этого вещества в хирургии глаза и офтальмологии, но разработанные методики не получили широкого распространения.

## Лидокаин. Онемение

Болевой синдром сопровождает большинство заболеваний. На протяжении всей своей истории человечество искало способы его купирования. Тысячелетия для этой цели использовались растения, применение которых, помимо обезболивающего эффекта, затуманивало сознание. Переломным моментом для истории местных анестетиков стало появление в 1940-х годах лидокаина, первого препарата амидной группы. Вещество не только превзошло по эффективности все существующие на тот момент болеутоляющие, но и продолжает широко применяться в настоящее время.

Методы местной анестезии появились только в XIX веке. Тогда открыли местноанестезирующее действия кокаина, а в медицинскую практику ввели шприц и полую иглу. В скором времени было доказано, что препарат вызывает зависимость, и применение кокаина резко сократилось. Его заменил более предсказуемый и надежный новокаин, который, правда, тоже имел свои недостатки: из-за особенностей хранения субстанции для подготовки к анестезии требовалось много времени, а обезболивающий эффект при местном применении отличался непродолжительностью действия.

Новокаин не сдавал своих позиций до Второй мировой войны, когда некоторые его недостатки (непродолжительность действия, долгая подготовка к анестезии) стали особенно заметны. Был остро необходим эффективный быстродействующий препарат, продолжительное время сохраняющийся во флаконах. В 1943 году таким анестетиком стал лидокаин. Сила его воздействия в четыре раза превысила показатели новокаина.

Лидокаин разработал Нильс Лофгрэн совместно с Бенгтом Лундквистом в Институте аналитической химии

Университета Стокгольма (Швеция). Ученые положили начало новой группе местноанестезирующих веществ — амидной. Амидные препараты по сравнению с эфирными (к которым относится новокаин) лучше диффундируют в тканях, действуют быстрее и длительнее, обладают большей зоной обезболивания.

Открытие лидокаина можно считать случайностью. Человечество не знало бы о препарате, если бы не ошибка ученых, пытавшихся синтезировать эффективный пестицид.

Все началось с интереса немецкого химика Ханса фон Эйлер-Хельпина к химическим субстанциям в растениях. В 1896 году он для изучения этого вопроса переехал в Стокгольм и стал личным ассистентом классика естествознания, химика Сванте Аррениуса. В Швеции его карьера пошла в гору. В 1929 году совместно с англичанином сэром Артуром Гарденом он получил Нобелевскую премию по химии за исследования дрожжей и процесса брожения. Денежное вознаграждение предоставило Хансу фон Эйлер-Хельпину возможность финансировать увлекавшие его проекты.

Главным профессиональным интересом ученого оставались химические секреты генов, процесс передачи наследственной информации и изучение действия витаминов и ферментов. В начале 1930-х годов ученый начал исследования различных сортов ячменя, устойчивых к некоторым вредителям. В 1932 году по совету профессора Германа Нильсон-Элле из шведского Университета Люнда фон Эйлер-Хельпин обратил внимание на ячмень, в результате мутации утративший способность производить хлорофилл. Он организовал расширенные исследования необычного растения. С помощью ультрафиолетовой спектроскопии спиртовых экстрактов из ячменных листьев коллега фон Эйлер-Хельпина Гарри Хелстром получил из растения ядовитый алкалоид, который можно было бы использовать как сельскохозяйственный пестицид. Его назвали грамином (от лат. *gramineae* — злаки). В 1933 году была установлена его формула —  $C_{11}H_{14}N_2$ . Подтвердить его точную молекулярную структуру должен был синтез в лаборатории.

Работу по синтезу начал профессор Холгер Эрдман, однако грамин он не получил. Формула  $C_{11}H_{14}N_2$  могла быть представлена по меньшей мере двумя изомерами, и в первый раз выбор изомера оказался неудачным. Прежде чем Эрдман завершил вторую попытку, его опередили: искомое вещество синтезировали немецкие ученые.

Эрдман тяжело переживал неудачу, которая могла оставить его без работы и крайне негативно сказаться на карьере, но обнаружил необычное свойство полученного им вещества (изограмина). Оно вызывало онемение губ и языка. Зачем Эрдман попробовал полученную субстанцию на вкус, учитывая, что он пытался получить ядовитый пестицид, так и осталось загадкой.

Изограмин был достаточно токсичен, а процесс его получения сложен, поэтому составить конкуренцию существующим обезболивающим средствам он не мог. Решающую роль в этой истории сыграли увлеченность и, в некоторой степени, жадность Холгера Эрדмана. Много позже, в 1971 году, он писал своему коллеге, профессору Бо Холмстедту, что предположил возможность аналогичных анестезирующих свойств в промежуточных веществах, образующихся в процессе синтеза изограмина, а дабы в этом удостовериться, он продолжал пробовать на вкус все получаемые субстанции: «Эта идея заставила меня пробовать вещества на вкус — с результатом, знакомым каждому — эффектом онемения. Анилины такого типа технически очень легко делать. Я полагал, что нашел кое-что важное и это пахнет деньгами! Я сделал множество аналогов, и все из них давали эффект онемения. Я послал эту новость в фирму Astra. На встречу со мной было прислано несколько химиков. Интерес они проявили небольшой, однако посоветовали мне связаться с Ульфом фон Эйлером (сыном Ханса фон Эйлер-Хельпина, физиологом. — *Прим. авт.*), что я и сделал. Самым обнадеживающим был тот факт, что вещество было "так же хорошо", как новокаин. Нильс Лофгрэн тогда предложил мне свою помощь, чтобы делать подобные вещества».

В письме Холгер Эрдман вкратце рассказывает о событиях, случившихся с 1934 по 1937 год. Для Нильса Лофгрена,

упомянутого в послании, описанное знакомство с синтезом местных анестетиков стало первым, но эта работа увлекла его на всю оставшуюся жизнь. Холгер Эрдман смог получить небольшую сумму на исследования от фармацевтической компании Astra. Эти средства пошли на реактивы и биохимические испытания. По-видимому, в Astra не заинтересовались проектом на должном уровне, так как не надеялись на появление конкурентоспособной альтернативы новокаину. Скорее всего, если бы не личные связи Эрдмана, с помощью которых он добился встречи с президентом Astra Бёрье Габриельсоном, ученые вообще бы не нашли инвесторов.

Наиболее сильнодействующие из полученных веществ Эрдман и Лофгрэн передали для дальнейшего изучения в Astra. Для этой работы компания наняла физиолога Ульфа фон Эйлера, который сконцентрировал свое внимание на десяти субстанциях. Фон Эйлер-младший капал составы на роговицу глаз кроликов, а затем раздражал ее с помощью волосков различной толщины. В качестве препарата сравнения использовался новокаин. Несмотря на довольно сильный эффект некоторых из анилинов, ни один из них не дал результата, сопоставимого с новокаином.

Ученым пришлось смириться с поражением. Эксперименты были прекращены, а их результаты опубликованы в шведском научном журнале *Svensk Kemisk Tidskrift* в статье «О новой группе соединений, обладающих местноанестезирующим действием» (нем. *Über eine neue Gruppe von Lokalanästhetisch wirksamen Verbindungen*).

К этому моменту Холгер Эрдман устал от своей затеи. Astra отказалась инвестировать в дальнейшие поиски, Хансу фон Эйлер-Хельпину был уже не интересен грамин, а финансирование исследования местных анестетиков не занимало его никогда. Эрдману пришлось найти другую работу, и к синтезу обезболивающих препаратов он больше не возвращался.

Нильс Лофгрэн оказался упорнее. В начале 1940-х годов он снова начал поиски анестетика с лучшими, чем у новокаина, свойствами. В 1942 году он даже разработал

препарат, который назвал локастином. Анестетик прошел клинические исследования в академической больнице Уппсала Свантом Аннерстамом и был выведен на шведский рынок. У локастина было перед новокаином только одно, но важное для того времени преимущество — его производство не требовало импортных субстанций.

Когда Лофгрэн снова взялся за исследования анилинов, он отказался от главной идеи, которой придерживался в свое время Эрдман, считавший, что местным анестетиком могло быть вещество только с плоской молекулой.

Лофгрэн занялся синтезом молекул с пространственной конфигурацией. В итоге он создал соединение ( $C_{14}H_{22}N_2O$ ) с согнутой из-за распределения электрического заряда структурой молекулы и назвал его LL30 (цифра — порядковый номер опытных образцов, буквы — сокращение от фамилий Лофгрэна и его студента, помощника Бенгта Лjungквиста). LL30 мало отличалось от составов, полученных Лофгрэном еще в 1930-е годы, только одна метиловая группа ( $CH_3$ ) была новой, однако благодаря пространственной ориентации молекул функциональное различие было значительно. Этому составу и предстояло в скором времени получить название «лидокаин».

Все полученные субстанции Лофгрэн продолжал, вслед за Эрдманом, пробовать на вкус. Этот «метод» был неточен и не позволял провести исчерпывающий сравнительный анализ синтезированных веществ как между собой, так и с новокаином. Возможно, если бы ученый продолжал в том же духе, он так и не смог бы выделить из всех полученных им веществ именно LL30, но здесь на сцене появляется молодой студент Лjungквист.

Бенгт Лjungквист пошел гораздо дальше своего учителя. Он применил метод экспериментальных инъекций. Используя технику проводниковой анестезии, он ввел себе в палец LL30. В течение эксперимента он измерял себе пульс и кровяное давление, отмечал наличие побочных эффектов.

Подобное поведение Люндквиста нельзя объяснить только стесненностью ученых в средствах на исследования. Даже когда у них появлялась возможность воспользоваться «услугами» кроликов и морских свинок, отчаянный Люндквист предпочитал проводить опыты на себе. Студент был уверен — так ему удастся проще и быстрее оценить эффект от полученного состава.

Однажды Люндквиста за-  
стали за попытками открыть  
входную дверь в лабораторию.  
Он не попадал ключом в за-  
мочную скважину, несколько  
раз уронил его, вследствие чего  
было принят за пьяного. Одна-  
ко, вероятнее всего, это было

В своем отчете Бенгт Люндквист описал  
действие инъекций лидокаина на разные  
части тела. Особенно впечатлила Лофгрена  
его запись о самостоятельно проведенной  
спинномозговой анестезии, которую Люнд-  
квист сделал себе шприцем перед зеркалом.

следствием действия местной анестезии: Люндквист без объяснений исчез на несколько дней, прихватив с собой образцы LL30, а после возвратился с отчетом о проведенных исследованиях и заявлением, что это лучший анестетик из всех известных человечеству на то время.

В своем отчете Бенгт Люндквист описал действие инъекций препарата на разные части тела. Особенно впечатлила Лофгрена его запись о самостоятельно проведенной спинномозговой анестезии, которую Люндквист сделал себе шприцем перед зеркалом.

Нильс Лофгрэн обратился в Каролинский институт Стокгольма к фармакологу Леонарду Голдбергу для проведения испытаний. Уже после двух недель экспериментов стало ясно, что субстанция значительно превосходит новокаин, не вызывает раздражения и имеет низкую токсичность.

Вдохновленные полученными результатами Нильс Лофгрэн и Бенгт Люндквист составили заявление на получение патента. Лофгрэн был благодарен Люндквисту за самоотверженность и решил разделить с ним возможную прибыль. Патент был выдан 15 июля 1943 года.

Исследования ученых были самостоятельными, поэтому им предстояла продажа прав на производство



и распространение анестетика. Лофгрэн и Люндквист получили несколько отказов, в том числе от шведской Pharmacia. Наибольшую дальновидность в этом вопросе проявила все та же Astra, которая выкупила права на лидокаин 22 ноября 1943 года. Исследователи получили предоплату в 10 000 шведских крон. В будущем их ждали лицензионные платежи и процент с прибыли.

Клиническими испытаниями лидокаина руководил анестезиолог Каролинского университетского госпиталя Торстен Горд. Эксперт заключил, что оптимальной концентрацией раствора вещества является 0,25%, для стоматологии допускался 2%-ный раствор препарата. Эффективность и безопасность лидокаина были доказаны.

В 1944 году препарат испытали непосредственно в стоматологии. Доктор Хильдинг Бьёрн с помощью электрического прибора собственного изобретения оценивал анестезирующее действие лидокаина на пациента. Для испытаний приглашались студенты-добровольцы, которым платили по 15 крон в день и в качестве бонуса выдавали спирт.

В 1948 году «Ксилокаин» вышел на рынки США, Скандинавии, Бельгии и Нидерландов, в 1950-м — Аргентины и Канады, в 1951-м — Австралии. Его победное шествие по миру продолжалось несколько десятков лет. В 1960-е годы американские кардиологи зафиксировали «побочный эффект» лидокаина — устранение желудочковых аритмий.

К началу 1950-х годов препарат сделал своих создателей одними из самых богатых людей Швеции. Однако Нильс Лофгрэн, переехавший в Швейцарию из-за слишком обременительных шведских налогов, продолжал исследования в области амидных анестетиков. Например, в 1953 году он синтезировал следующий препарат амидной группы — прилокаин.

В 1956 году Лофгрэн был представлен к золотой медали Шведской Королевской академии естественных наук. В 1962 году он стал почетным доктором стоматологии в Стокгольме. После смерти Лофгрэна в 1967 году Astra

учредила стипендию его имени, которая на конкурсной основе ежегодно назначается молодым исследователям за достижения в области фармакологии.

Бенгт Люндквист умер в возрасте 30 лет в 1953 году.

Появление лидокаина считается прорывом в истории местных анестетиков. Это первый препарат из амидной группы анестетиков, получивший широкое применение в медицине. На основе его молекулы были разработаны многие современные анестетики.

## «Липримар». Чистильщик

Возможно, название препарата «Липитор» (на российском рынке — «Липримар») не так широко известно россиянам, как, например, «Аспирин» или «Но-шпа». Однако в 2013 году это лекарство для снижения уровня холестерина в крови вошло в десятку самых продаваемых товаров в мире — наряду с кубиком Рубика, iPhone и iPod, книжкой «Гарри Поттер», фильмом «Звездные войны», Toyota Corolla, альбомом Майкла Джексона «Триллер» и препаратом «Лосек».

К сожалению, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) стали главными убийцами населения практически во всем мире — ежегодно от них умирают около 12 млн человек. По официальной статистике, их «вклад» в смертность россиян достиг уже 57%. И чаще всего обусловлены атеросклерозом, который возникает из-за повышения уровня холестерина.

По данным Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины, около 60% взрослого населения России имеют повышение концентрации общего холестерина, а у 20% этот уровень

соответствует высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний. Есть и другие, более печальные оценки. Как показало исследование ОСКАР, в реальной российской практике распространенность нарушений липидного обмена может достигать 75%.

Вообще-то, холестерин — вещество, нужное организму для целого ряда важных процессов. Например, на его основе синтезируются половые гормоны и гормоны надпочечников (кортикостероиды). Из него путем химических реакций в печени образуются желчные кислоты, без которых невозможен нормальный процесс пищеварения. Холестерин входит в состав мембран клеток. Однако избыточное его количество в крови (гиперхолестеринемия) приводит к образованию в сосудах атеросклеротических бляшек, развивается атеросклероз.

При сохраняющемся высоком уровне холестерина в крови бляшка растет, все более суживая просвет сосуда и нарушая кровоток в органе. С течением времени она пропитывается белковыми веществами, кальцием. Поверхность бляшки может воспаляться и разрываться. При разрыве бляшки в просвет сосуда выходят активные вещества, способствующие склеиванию тромбоцитов, образованию и росту тромба. Когда тромб полностью перекрывает просвет сосуда, развивается острое кислородное голодание органа — ишемия. Острая ишемия сердечной мышцы приводит к инфаркту миокарда, острая ишемия головного мозга — к инсульту.

Результаты многочисленных эпидемиологических исследований показали, что между уровнем холестерина и вероятностью развития ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда есть прямая зависимость. Когда ученые это поняли, то принялись искать методы лечения, способные воздействовать на одну из первопричин сосудистых катастроф — повышенный уровень холестерина.

Изначально было установлено, что большую роль в снижении уровня «плохого» холестерина (или липопротеидов низкой плотности) играет питание. Действительно, изменение питания в сторону здорового чаще всего

приводит к снижению этого показателя в крови. И все же настает момент, когда подавляющему большинству пациентов с гиперхолестеринемией требуется лекарственная терапия. Сегодня, согласно современным европейским, американским и российским рекомендациям, препаратами первой линии в лечении гиперхолестеринемии являются статины. Они блокируют фермент печени, который используется организмом для производства холестерина. Когда холестерина производится меньше, печень берет больше холестерина из крови. Это и приводит к снижению его уровня в крови.

Статины появились на фармацевтическом рынке относительно недавно — в середине 80-х годов прошлого века. В 1982 году ученый Брюс Рот начинает исследование статинов в лаборатории компании Parke-Davis/Warner-Lambert. Через три года ему удается синтезировать новое вещество, которому было присвоено кодовое название CI 981, а впоследствии — международное непатентованное наименование (МНН) «аторвастатин». Более десяти лет длились клинические исследования нового вещества.

Как и все статины, детище Брюса Рота действует путем угнетения действия ГМГ-КоА-редуктазы — фермента, который находится в тканях печени и играет ключевую роль в производстве холестерина в организме. Как говорится, ничего нового. И все же по своей популярности препарат далеко обогнал всех конкурентов. В чем же секрет?

Его сумасшедшая популярность обусловлена огромным количеством исследований по всему миру, которые смогли доказать высокую эффективность лекарства (снижение среднего значения липопротеидов низкой плотности достигает 39–60%) при различных заболеваниях. Такова была продуманная политика компании — так сказать, задавить конкурентов убийными доказательствами,

• Когда ученые поняли, что между уров-  
• нем холестерина и вероятностью развития  
• ишемической болезни сердца и инфаркта  
• миокарда имеется прямая зависимость, то  
• принялись искать методы лечения, способ-  
• ные воздействовать на одну из первопричин  
• сосудистых катастроф — повышенный уро-  
• вень холестерина.

полученными в сравнительных исследованиях. И это удалось.

По препарату «Липримар» проведено гораздо больше исследований, чем по любому другому статину. В общей сложности его доказательная база включает более 400 исследований, в которых приняло участие более 80 000 пациентов по всему миру. В результате многочисленных клинических испытаний выяснилось, что «Липримар» способен значительно снижать не только количество сердечно-сосудистых катастроф – инфарктов и инсультов, но и общую смертность у огромного количества пациентов.

Наименование «Липримар» лекарство получило лишь в 1996 году, когда компании Warner-Lambert и Pfizer заключили соглашение о совместном выводе препарата на рынок.

Первой страной, где «Липримар» был одобрен к применению и выпущен на рынок, стала Великобритания (1997). Буквально через несколько месяцев лекарство появилось и в США. В целом же «Липримар» стал пятым статином, одобренным FDA для лечения пациентов с высоким уровнем холестерина. В то время лидерство на рынке принадлежало симвастатину, который выпускался под маркой «Зокор». Ну а самым первым статином, появившимся на рынке, стал «Ловастатин» (1987).

Аторвастатин, известный у нас в стране как «Липримар», был не первым препаратом из этой группы. Да и сегодня он далеко не единственный. Однако его способность эффективно понижать уровень холестерина сегодня сделала его одним из самых популярных среди многих пациентов и врачей.

В конце 1997 года долгосрочный прогноз для «Липримара» предсказал пиковые продажи на сумму \$6 млрд. Однако в итоге лекарство стало первым рецептурным фармацевтическим препаратом, достигшим в течение года объема продаж \$10 млрд. Однако его финансовый успех только начинался. А уже в 2000 году компания Pfizer поглотила компанию Warner-Lambert.

В 2004 году список показаний для применения «Липримара» был впервые расширен, и его начали использовать

не только для снижения уровня холестерина. На основании проведенных исследований FDA одобрило «Липримар» для снижения риска инфаркта, лечения стенокардии, а также для проведения процедур реваскуляризации у пациентов даже с нормальным или слегка повышенным уровнем холестерина, если у них есть многочисленные факторы сердечно-сосудистого риска.

Еще через год в перечень показаний к применению «Липримара» добавили снижение риска инсульта и инфаркта у людей с диабетом 2-го типа без признаков болезни сердца, но с дополнительными факторами риска. В 2007 году «Липримар» разрешили выписывать пациентам с сердечной недостаточностью, для снижения риска инфарктов и инсультов, а также применять его при инсультах, транзиторных ишемических атаках и при проведении ряда операций на сердце.

В ходе многочисленных исследований было доказано, что использование «Липримара» эффективнее коронарной ангиопластики (операции на сосудах сердца) снижает частоту осложнений у больных ишемической болезнью сердца и развитие атеросклероза у женщин в постменопаузе. Предотвращает развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом. Значительно снижает смертность у больных ишемической болезнью сердца. Предотвращает риск повторного ишемического инсульта...

К сегодняшнему дню ученые получили убедительные доказательства, что применение препарата в сочетании с диетой снижает риск развития инфаркта, инсульта и даже спасает людей от проведения ряда операций на сердце, а также снимает боль в груди у людей с сердечными болезнями; снижает риск осложнений во время и после проведения операций на коронарных сосудах. Во всем мире врачи выписывают этот препарат пациентам, имеющим множественные факторы риска развития болезней сердца (такие как наследственность, высокое артериальное давление, возраст, низкий уровень «полезного» холестерина или курение), для снижения рисков возникновения сосудистых катастроф. В случаях, когда соблюдения диеты

и прописанных физических упражнений недостаточно, наряду с этим для снижения уровня холестерина в крови принимается «Липримар».

Именно многочисленные исследования препарата «Липримар» впоследствии легли в основу обновленных рекомендаций для лечения пациентов при самых различных состояниях. Например, в 2006 году было отредактировано руководство для практикующих врачей, которым теперь предписывалось проводить вторичную профилактику пациентов статинами даже при относительно невысоком уровне холестерина. Кроме того, в 2007 году появились новые рекомендации Американской ассоциации диabetологов (ADA), поддерживающие применение статинов у пациентов в возрасте 40 лет и старше с диабетом и отсутствием сердечно-сосудистых заболеваний, но с факторами риска их развития.

На сегодняшний день из 400 проведенных по препарату «Липримар» исследований на предмет исходов сердечно-сосудистых заболеваний 11 относятся к категории инновационных. Шесть из них повлияли на науку о статинах и помогли внести новую информацию в руководства различных медицинских ассоциаций (в том числе Американской ассоциации сердца, Американской ассоциации по изучению инсульта, Национальной образовательной программы по холестерину, Американской ассоциации диabetологов, Европейского общества кардиологов, Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета, Европейского общества гипертензии и пр.). Кроме того, 20 исследований полностью изменили представление врачей о возможностях гиполипидемической терапии.

Создатели «Липримара» отмечают, что эффективность препарата подтверждена его применением в клинической практике уже более 20 лет и более чем 230 млн (!) пациенто-лет.

Сегодня «Липримар» получил гордые звания рецептурного препарата номер один в мире по генерации доходов; рецептурного фирменного противохолестеринового

препарата номер один в мире и рецептурного фирменного препарата номер один в США. Кроме того, «Липримар» стал наиболее часто выписываемым фармацевтическим препаратом в мире, применяемым для снижения общего уровня холестерина в крови.

С 1997 года общая прибыль от продаж препарата достигла \$126 млрд — это четверть всех доходов биофармацевтического гиганта Pfizer.

30 ноября 2011 года патент Pfizer на исключительное производство «Липримара» закончился, и другие компании получили возможность производить его дженерики (аналоги). Аторвастатин продается под разными торговыми наименованиями уже в 137 странах.

Тем временем изобретатель молекулы «Липримара» Брюс Рот получил за свое открытие множество различных престижных наград. В 2008 году Американское химическое общество присудило ему звание Героя Химии.

## «Лосек». Собачья судьба пациента

• Такие неприятные симптомы, как изжога или  
• : отрыжка, знакомы, к сожалению, многим. :  
• По статистике, ими страдают от 20 до 40% жите- :  
• : лей Земли. Но мало кто знает, что их наличие чаще :  
• : всего свидетельствует о том, что человек может :  
• : страдать так называемыми кислотозависимыми :  
• : заболеваниями ЖКТ. •

Одним из препаратов, который выбирает врач при назначении лечения заболеваний ЖКТ является оригинальный омепразол, выпускающийся под коммерческим названием «Лосек». Этот первый в мире ингибитор протонной помпы, разработанный биофармацевтической компанией AstraZeneca для лечения кислотозависимых заболеваний ЖКТ, вошел



в Книгу рекордов Гиннесса как самый часто назначаемый препарат в мире. А ведь появился он во многом благодаря стараниям энтузиастов.

Сегодня кислотозависимые заболевания ЖКТ стали серьезной медико-социальной проблемой — они влияют на жизнь огромного количества людей, у которых диагностированы гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) или язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Эти заболевания ныне считаются одними из самых распространенных и в России, и в мире.

В частности, язвенной болезнью (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) в странах Западной Европы страдают в среднем 8,2% населения, в США — от 7 до 10%, в Японии — 11%, в Индии — 25%. В России, согласно данным официальной статистики, доля больных с впервые выявленной ЯБ ДПК за последние годы возросла с 18 до 26%, а под диспансерным наблюдением с этим диагнозом находится около 3 млн человек!

Нерегулярное питание (употребление острой и грубой пищи, торопливая еда и еда всухомятку, большие перерывы между приемами пищи), психоэмоциональное напряжение, стрессы, вредные привычки, плохая экология и прочие приметы времени являются мощными факторами риска, провоцирующие развитие этого заболевания.

Симптомы ГЭРБ встречаются у половины взрослого населения земного шара, а эндоскопические признаки — у 2–10% обследованных.

Что касается ГЭРБ (главный симптом заболевания — изжога), то это относительно новый диагноз в практике врачей. В качестве заболевания гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь стали рассматривать только в конце 90-х годов XX века (тогда же она получила официальное название). И вот буквально за пару десятилетий ГЭРБ вырвалась в «топ» наиболее распространенных недугов пищеварительной системы и теперь вызывает пристальный интерес исследователей всей планеты.

Ее распространению и проявлению способствуют вредные привычки, ожирение, употребление жирной

пищи и кофе, прием ряда лекарств (например, седативных, спазмолитических средств или спазмолитиков). Кроме того, ГЭРБ подвержены люди, часто находящиеся в состоянии нервного перенапряжения. Прогрессирование ГЭРБ нередко ведет к возникновению тяжелых осложнений, таких как язвы, кровотечения, метаплазия и дисплазия эпителия пищевода, которые в свою очередь являются значимыми факторами риска развития аденокарциномы пищевода.

Кислотозависимые заболевания — заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта, основную роль в развитии которых играют соляная кислота (HCl) и пепсин. Избыточное количество соляной кислоты является мощным повреждающим фактором слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, что подтверждает постулат, выдвинутый К. Шварцем еще в 1910 году: «Нет кислоты — нет язвы». К другим факторам агрессии можно отнести различные лекарственные препараты, *Helicobacter pylori*, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта.

История разработки омепразола началась с гипотезы о том, что благодаря применению обезболивающего средства, сходного с действием ксилокаина, сокращается выработка гормона гастрина и, как следствие, уменьшается выделение соляной кислоты в желудке. Безусловно, эта гипотеза была рабочей. Ее выдвинул Арне Брендштрем, сотрудник подразделения Hässle шведской фармацевтической компании Astra AB. В то время фармакология секреции кислоты в желудке была плохо изучена, в связи с чем руководство подразделения Hässle приняло решение о реализации нового проекта по исследованию субстанций, которые в дальнейшем могли совершить значительный прорыв в области лечения гастроэнтерологических заболеваний, в частности язвы желудка.

На протяжении первых нескольких лет были синтезированы и изучены сотни новых молекул, но ни одна из них не принесла успеха. Ларс Олб, один из сотрудников подразделения Hässle, связывал неудачи с тем, что процесс секреции желудочного сока у людей и у крыс, на которых

проводились опыты, сильно отличается. По его мнению, новые субстанции нужно было исследовать не на крысах, а на собаках. Механизм работы и физиология желудочно-кишечного тракта человека и собаки схожи. Однако в тот момент совет Ларса Олба не был принят во внимание, так как проводить опыты на крысах было гораздо проще и дешевле.

После четырех лет стало понятно, что дальнейшее развитие проекта находится под большим вопросом. Гипотеза Арне Брендштрема не находила своего подтверждения, исследования по-прежнему проводились на крысах, а эффективное химическое соединение так и не нашлось. В 1970 году результаты проекта были представлены на внутренней R&D-конференции компании Astra AB. Было принято решение снизить финансирование проекта и присвоить ему статус поискового исследования.

Тем временем сотрудники подразделения Hässle в процессе работы получили массу новых знаний и колоссальный опыт ведения научно-исследовательской деятельности и не хотели останавливаться на достигнутом. Они понимали, что для дальнейших разработок необходимы инвестиции. Благодаря привлечению финансирования со стороны американской фармацевтической компании Abbott (\$50 000 ежегодно) и новому идейному вдохновителю, фармацевту Эрику Съештранду, проект продолжил свое существование.

Отличительной особенностью характера Эрика Съештранда было то, что он всегда стремился увидеть новые возможности там, где другие наблюдают лишь риски и отрицательные эффекты для развития общего дела. В процессе работы над литературой о механизме секреции соляной кислоты участниками проекта было найдено описание двух субстанций, которые по причине побочных эффектов или низкой эффективности не исследовались другими фармацевтическими компаниями. Съештранд был убежден, что нужно внимательно изучить именно эти субстанции. Если попытаться устранить токсический эффект, то, возможно, у молекул будет раскрыт новый потенциал.

И фармацевт был прав — уже после года исследований команда проекта получила новую группу химических соединений, которые значительно замедляют секрецию соляной кислоты в желудке. Но вместе с тем они давали побочные эффекты на тимус и щитовидную железу. Участники проекта стали исследовать эти вещества, и с каждой новой разработкой отрицательное воздействие на органы снижалось, а эффективность увеличивалась. В целом было разработано около 200 молекул.

Параллельно с проектом подразделения Hässle компании Astra AB ученые из американо-британской компании SmithKline также занимались разработкой препаратов для лечения язвы. Однако их внимание было сосредоточено на исследовании блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, механизм действия которых заключается в снижении продукции соляной кислоты. Команда Съёштранда решила пойти по другому пути. Фармацевты планировали разработать лекарство, которое уменьшает выработку соляной кислоты за счет проникновения внутрь париетальных клеток. По их мнению, преимущество данного подхода было в уменьшении количества побочных эффектов.

Базовая субстанция (бензимидазол) была разработана в 1973 году. Эффективность применения бензимидазола у собак оказалась впечатляющей. Уровень выработки соляной кислоты резко уменьшался и оставался неизменным на протяжении нескольких часов. Однако на крысах молекула демонстрировала токсичный эффект. Фармацевты продолжили исследования, получили новое химическое соединение и дали ему рабочее название «тимопразол». В рамках проекта это была 340-я по счету молекула. Тимопразол был гораздо эффективнее бензимидазола, однако побочные эффекты на тимус и щитовидную железу по-прежнему имели место. Совместно с токсикологами компании подразделение Hässle в течение года смогло разработать еще одну субстанцию (пикопразол), которая не демонстрировала отрицательного эффекта на органы.

В 1974 году сумма ежегодного финансирования со стороны Abbott снизилась до \$30 000. Компания стала сомне-

ваться в возможности дальнейшего развития проекта. Но команда Съештранда не отчаивалась и по-прежнему верила в потенциал своих разработок. По результатам переговоров с правительственной организацией STU (сейчас NUTEK – Swedish National Board for Industrial and Technical Development) проекту был выдан заем в размере 1,5 млн шведских крон. И снова благодаря энтузиазму участников проекта и приверженности собственному делу проект был спасен. Новые инвестиции позволили продолжить исследования пикопразола, которые проводились на собаках.

Наконец-то результаты тестирования кислотности желудка животных по итогам применения субстанции давали положительный эффект. Фармацевты хотели как можно быстрее начать проводить клинические исследования на пациентах, страдающих язвенной болезнью желудка.

Неожиданно при проведении токсикологических тестов применения пикопразола на собаках у некоторых животных был замечен васкулит (воспалительный процесс в кровеносных сосудах). Проведя дополнительное расследование, эксперты пришли к выводу, что васкулит возник именно у тех животных, которые были потомками собаки по кличке Фабиан. То есть воспаление было обусловлено наследственностью, а не спровоцировано применением препарата. Команда Съештранда была в восторге. Ученые понимали, что начинается совершенно новый этап в развитии их проекта. Теперь они могли исследовать эффективность применения их разработки на пациентах.

Как раз в это время в подразделения Hässle обратился врач-гастроэнтеролог из Копенгагена. У одного из его пациентов было очень тяжелое онкологическое заболевание, синдром Золлингера–Эллисона. Врач пытался применять терапию блокаторами H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, однако она не показывала эффективности. По итогам обсуждения клинического случая было принято решение вводить пикопразол пациенту через желудочный зонд. Результат превзошел все ожидания. Уже в течение нескольких часов

уровень кислотности в желудке приблизился к нормальному, а состояние пациента стабилизировалось. Сильные боли и тяжесть в желудке исчезли.

Фармацевты увидели преимущества применения молекулы по сравнению с терапией блокаторами H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов даже в самых тяжелых клинических случаях. Это было обусловлено другим механизмом действия препарата. Он воздействует на одно из звеньев в работе париетальной клетки — электронно-нейтральную протонную помпу и таким образом «управляет» секреторным процессом, подавляя выработку соляной кислоты, снижая кислотность желудочного сока и защищая слизистую оболочку пищевода от раздражающего действия кислоты. В итоге у пациентов исчезают изжога (жжение), боли за грудиной и в животе.

Команда проекта продолжала проводить исследования пикопразола. Новые субстанции, которые были синтезированы, показывали большую эффективность. В частности, по результатам многочисленных опытов омепразол (синтезированный в 1979 году) показывал наибольший потенциал для лечения язвы желудка. Как и его предшественники, омепразол блокирует протонный насос в париетальных клетках слизистой оболочки желудка, вследствие чего происходит уменьшение выработки соляной кислоты. Именно эта молекула была выбрана учеными для исследования на пациентах.

В 1988 году по итогам десятилетних испытаний омепразол был представлен под торговым наименованием «Лосек» в Риме на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов. Препарат стал первым в мире ингибитором протонной помпы, используемым при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также гастроэзофагеального рефлюкса.

На фармацевтический рынок США препарат поступил в 1989 году. Через несколько лет первоначальное название продаваемого лекарства «Лосек» по инициативе FDA было изменено на «Прилосек», однако в ряде стран, в том числе и в России, бренд «Лосек» используется и в настоящее

время. Препарат имел колоссальный успех на рынке, а в 1996 году стал самым часто назначаемым в мире.

В 1999 году произошло слияние шведской Astra AB и английской Zeneca Group plc в единую компанию AstraZeneca. Лекарство стало достоянием новой компании, которая и по сей день стремится внести значительный вклад в лечение гастроэнтерологических заболеваний, в том числе кислотозависимых болезней желудочно-кишечного тракта.

Омепразол оказался родоначальником класса препаратов, наиболее эффективно устраняющих фактор кислотной агрессии. Их называют ингибиторами протонной помпы (ИПП). Сегодня существует уже несколько поколе-

• Ученые отмечают, что омепразол («Лосек») •  
• обладает и цитопротективным действием, •  
• что позволяет объяснить его большую эф- •  
• фективность в заживлении язв желудка, •  
• превышающих 0,7–1 см. •

ний препаратов этой группы, но основным лекарственным средством остается омепразол, эффективность которого в лечении ГЭРБ подтверждена многочисленными рандомизированными исследованиями. При

сравнении эффективности блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов и омепразола в лечении кислотозависимых заболеваний ЖКТ было выявлено преимущество ИПП в скорости купирования клинических проявлений, явлений воспаления, заживления дефектов слизистой оболочки.

Сегодня омепразол считают наиболее мощным блокатором желудочной секреции, причем эффект от терапии сохраняется в течение нескольких дней. Таким образом, препарат обеспечивает активное и длительное подавление кислотной продукции.

Ученые отмечают, что препарат обладает и цитопротективным действием, что позволяет объяснить его большую эффективность в заживлении язв желудка, превышающих 0,7–1 см, по сравнению с блокаторами H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов и блокаторами M<sub>1</sub>-рецепторов мускарина. Уже через месяц лечения у абсолютного большинства больных при неосложненном течении болезни небольшие язвы затягиваются.

Российские ученые, проведя исследования среди 24 больных, госпитализированных по экстренным показаниям в хирургическую клинику с кровоточащими пилородуоденальными язвами, выяснили, что омепразол можно использовать даже в качестве альтернативы хирургическому лечению. Особенно если пациенты категорически отказываются от операций, что бывает довольно часто. По результатам лечения у 21 больного достигнута окончательная остановка кровотечения с заживлением язвенного дефекта в сроки от 2,5 до 3 недель.

Сегодня ингибиторы протонной помпы заняли прочную нишу в терапии кислотозависимых заболеваний ЖКТ и облегчают жизнь миллионам пациентов во всем мире.

## Нитроглицерин. Динамитный дух

• **В**ерный друг сердечников (они носят его в на- •  
• грудном кармане и боятся забыть или поте- •  
• рять), уже почти полтора века спасающий жизни •  
• миллионам, — то же самое вещество, что и убийца •  
• многих жизней, главный компонент динамита — •  
• нитроглицерин. •

Нитроглицерин синтезировал в 1846 году итальянский химик Асканио Собrero, почти сразу обнаружив способность нового вещества взрываться даже от самых слабых ударов и сотрясений. Открытием сразу же заинтересовались в России, которая вела в это время Крымскую войну, — взрывная сила новинки в два раза превышала известный уже тогда тротил. Профессор Николай Николаевич Зинин и профессор Юлий Карлович Трапп в Петербурге пошли дальше Собrero, выяснив, что нитроглицерин может быть использован практически. Они привлекли к этому внимание Эммануэля Нобеля, отца основателя премии, который



тогда занимался производством морских мин по заказу российского правительства.

После окончания Крымской войны Эммануэль Нобель вернулся в Швецию, а Альфред, один из его четверых сыновей, изучавший нитроглицерин под руководством профессора Зинина, остался в России. Спустя некоторое время Альфред Нобель изобрел динамит (смесь нитроглицерина с диатомитом — тонковолокнистой осадочной породой), не ядовитый и не взрывающийся от удара, но детонирующий от запала. Заводы Нобеля стали выпускать динамит тоннами. Востребованность динамита была огромной, и не только для военной надобности. Без него в XIX веке не были бы проложены знаменитые тоннели и каналы, железнодорожные линии через Альпы и Кордильеры, не стало бы судоходным русло Дуная у Железных ворот.

На производстве динамита работали тысячи людей и происходило много несчастных случаев, причем рабочие погибали не только от взрывов, что было логично (от взрыва погиб также и младший из братьев Нобелей), но и от отравлений. Специальные исследования выяснили, что нитроглицерин — это настоящий яд для сосудов, поскольку он вызывает падение артериального давления. Пришлось перестраивать заводы, чтобы обеспечить безопасность рабочих.

Еще первооткрыватель нитроглицерина Собrero, врач по образованию, заподозрил, что он может иметь лекарственное применение. Но отпугивала возникавшая сильная головная боль. В статье о своем открытии Собrero писал, что, если капнуть нитроглицерин на язык (попробовал на себе), начинает очень болеть голова. Другой врач, Константин Геринг, прочитав статью Собrero, испытал нитроглицерин на здоровых добровольцах и предложил использовать его как раз для лечения головной боли. Дело в том, что Геринг, начинавший как аллопат, стал гомеопатом. Он считается одним из основоположников гомеопатии, то есть лечения подобного подобным. С этой точки зрения идея доктора Геринга была совершенно логичной. Название «глоноин», которое он дал

нитроглицерину, сохранилось в гомеопатии до наших дней.

Через 33 года после открытия нитроглицерина выяснили, что его можно использовать при стенокардии. Это сделал английский ученый Уильям Мюррел, работавший лектором по практической физиологии в Вестминстерском госпитале и помощником врача в Королевском госпитале. Ему удалось подобрать приемлемую концентрацию (1%), растворитель (спирт) и дозу нитроглицерина (3 капли на  $\frac{1}{2}$  унции воды). При такой концентрации не возникало сильной головной боли — основного побочного эффекта нитроглицерина.

Публикация Мюррелла в научном журнале *Lancet* в 1879 году, подводившая итоги нескольких лет исследований препарата сначала на себе, а потом на пациентах со стенокардией, положила начало активному применению нитроглицерина в медицинской практике. Уже на следующий год английский фармацевт Уильям Мартиндейл предложил твердую лекарственную форму препарата — пилюли нитроглицерина на основе масла какао. В 1882 году нитроглицерин стала производить в США известная фирма Parke, Davis & Co. — сразу в пяти дозировках; ее инициативу подхватили конкуренты, и через два-три года нитроглицерин вошел в фармакопеи как средство не только от стенокардии, но и от гипертонии.

Российский врач Иван Михайлович Догель в «Руководстве к фармакологии» (СПб., 1889) писал: «Нитроглицерин, принятый внутрь, действует подобно амилнитриту, но действие его несравненно сильнее; оно наступает спустя три–пять минут после принятия и бывает продолжительнее, чем амилнитрита. Женщины и дети чувствительнее к нему взрослых и крепких людей. Обыкновенно чувствуется при этом боль головы. Употребление нитроглицерина находят полезным при *angina pectoris*, *asthma*, *hemicrania angiospastica*, *epilepsia*, *chorea*, *morbis Brightii*. Прием: внутрь 0,0002–0,0005–0,001 несколько раз в день в 1%-ном спиртном растворе, одна-две и постепенно восходя до десяти капель с водою; или 20 капель 1%-ного

раствора развести 200,0 воды и принимать по одной столовой ложке три раза в день; или в пилюлях, приготовленных с *oleum sasaо* и сахаром».

Как видим, в конце XIX века список заболеваний, в лечении которых применялся нитроглицерин, был очень широк: сюда входили как традиционная стенокардия, так

Российский врач Иван Михайлович Догель в «Руководстве к фармакологии» (СПб., 1889 г.) писал: «Нитроглицерин, принятый внутрь, действует подобно амилнитриту, но действие его несравненно сильнее; оно наступает спустя три—пять минут после принятия и бывает продолжительнее, чем амилнитрита. Женщины и дети чувствительнее к нему взрослых и крепких людей».

и астма, мигрень, даже эпилепсия. Однако врачи еще долго боялись побочных эффектов и ограничивали его прием. Рекомендовали прибегать к препарату лишь при тяжелых приступах, а до того обходиться валидолом. Самые послушные и терпеливые сердечники получали инфаркт, ни разу не приняв «опасный» препарат. Недоб-

рой славы добавила нитроглицерину Агата Кристи: в ее рассказе «Коробка шоколада» аристократы травили друг друга шоколадными облатками «Тринитрина» (торговое название готовой формы нитроглицерина).

Жертвой предубеждения стал и сам Альфред Нобель, которого в 1896 году настигла стенокардия. 25 октября он писал своему будущему душеприказчику Рагнару Сольману: «Разве не ирония судьбы, что врачи прописали мне нитроглицерин для приема внутрь!» Нобель отказался от лечения «Тринитрином», и уже 10 декабря грудная жаба, не встретив сопротивления, задушила его.

Изучение механизма лечебного действия нитроглицерина продвигалось с трудом. В учебнике по фармакологии, изданном в 1896 году, то есть почти через 20 лет после начала применения этого лекарства, в разделе «Физиологическое действие» написано: «Принятие нескольких капель 1%-ного спиртового раствора вызывает сперва чувство сжимания в сердечной области, а затем чувство жара; в то же время к лицу делается прилив, и оно багровеет. Сердечные сокращения становятся более сильными и более быстрыми; пульс становится аритмичным,

кровенное давление уменьшается, периферические сосуды расширяются». Но это же описание классического отравления!

Чтобы получить лечебный эффект при приеме внутрь, требовались дозы 10–20 мг, поскольку, всасываясь из кишечника, нитроглицерин попадает прежде всего в печень, где частично разрушается. Но такие дозы вызывают интоксикацию. Позднее врачи поняли, что лучше назначать нитроглицерин «под язык», тогда он попадает в кровь, минуя кишечный тракт. Рекомендуемые ныне дозы — 0,5–1 мг в виде таблеток, капсул или спиртового раствора на сахаре.

Поскольку сердце вынуждено прокачивать через себя от 4 до 25 л крови в минуту, оно постоянно находится в состоянии некоторого напряжения. Это напряжение сохраняется даже в короткие периоды расслабления — диастолы, что весьма неблагоприятно сказывается на протекании крови по внутренним мелким сосудам сердца, артериолам и капиллярам. В момент сокращения — систолы — они и вовсе пережимаются.

Эффект нитроглицерина сильно зависит от применяемых доз. В средней терапевтической дозе это вещество сначала вызывает расширение крупных вен. Емкость венозной системы сосудов увеличивается, и в них «депонируется» часть общего объема крови. Поэтому к сердцу возвращается меньше крови, что снижает так называемую сердечную преднагрузку. Понижение тонуса сердечной мышцы и давления в полостях обеспечивает расширение всех сосудов сердца, что, естественно, улучшает его снабжение кровью, уменьшает потребность в кислороде и активизирует обмен веществ. Одновременно нитроглицерин снимает местные спазмы сосудов сердца, пораженных склерозом. При приеме максимальных терапевтических доз расширяются не только сердечные, но и мозговые артерии, что приводит к возникновению головной боли. Эффект неприятный, но неопасный. Передозировка ведет к расширению артерий во всем теле и падению артериального давления.

Нобель, сам того не подозревая, поставил крупномасштабный фармакологический эксперимент. На его динамитных заводах работали тысячи людей. Они жаловались на головную боль. Причем у новичков, только пришедших в цех, она через одну-две недели исчезала, а у рабочих со стажем голова болела в выходные дни. Это было яркое проявление того, что стали называть «синдромом отмены»: при частом употреблении какого-то лекарства оно включается в естественный обменный процесс организма, а прекращение приема приводит к физиологическим проблемам, иногда очень опасным. Ежедневно вдыхая пары нитроглицерина, рабочие динамитных заводов привыкали к нему, а в нерабочее время явно чувствовали его нехватку: кружилась и болела голова, болело сердце. Многие становились настоящими нитроглицериновыми наркоманами: уходя с работы, они прихватывали с собой пузырек вещества, чтобы по выходным «для профилактики» втирать его в виски, или надевали на голову пропитанную им повязку.

Кроме «синдрома отмены» существует еще одна проблема при лечении нитроглицерином — развитие толерантности к препарату. То есть со временем для достижения терапевтического эффекта приходилось многократно увеличивать дозу. Больные стенокардией оказывались между двух огней. С одной стороны, они должны постоянно принимать нитраты, чтобы не развивался «синдром отмены», с другой — их постоянный прием связан с постепенным привыканием. Единственным способом борьбы с последним до недавнего времени была прерывистая схема лечения. В течение четырех-пяти часов в сутки концентрация нитратов в крови должна быть минимальной. Поэтому очень важно, чтобы больные, принимающие нитраты, придерживались предписанной врачом временной схемы лечения.

Борьба с недостатками нитроглицерина и нитратов («синдромом отмены» и толерантностью) в результате сыграла положительную роль в развитии фармакологии. Она заставляла изыскивать все новые и новые лекарственные

формы: сублингвальные капсулы, аэрозоли, таблетки, пластыри, растворы для парентерального введения, ретардные формы. Трудно найти вещество, которое было бы представлено на фармацевтическом рынке таким многообразием лекарственных форм. При этом все они имеют полное право на существование и находят своего потребителя. Так, сублингвальные капсулы, применяемые с 1925 года, предназначены для экстренного купирования приступа стенокардии и до сих пор, несмотря на более чем почтенный возраст, считаются золотым стандартом для решения этой проблемы. А современные ретардные формы таблеток, принимаемые пациентами один раз в сутки, изобретены для профилактики развития этих самых приступов, эпизодов «немой» ишемии миокарда и с целью избежать развития толерантности. То есть они максимально удлиняют период действия лекарства и создают безопасный безнитратный временной промежуток.

Хотя нитроглицерин с успехом применялся для лечения больных больше 125 лет, медики не знали, за счет чего он и все семейство нитратов так действуют на сосуды. Лишь в конце XX века удалось выяснить роль оксида азота в регуляции сосудистого тонуса, и Нобелевскую премию за 1998 год получили работавшие в США Роберт Ферчготт, Луис Игнарро и Ферид Мурад «за открытия, связанные с оксидом азота как сигнальной молекулы в сердечно-сосудистой системе».

Оказалось, что нитроглицерин, как и остальные современные представители группы нитратов, является по своей сути «пролекарством». Попадая в гладкомышечную клетку сосудов, он преобразуется в оксид азота — NO. Последний и активизирует особый фермент (гуанилатциклазу), обуславливающий расслабление гладкомышечной клетки и расширение сосудов, причем как венозных, так и артериальных, в частности коронарных артерий. В результате достигается двойной эффект: с одной стороны, за счет уменьшения преднагрузки на сердце уменьшается потребность миокарда в кислороде, с другой — увеличивается «кислородное обеспечение» сердечной мышцы.

Создано много более совершенных форм нитратов, чем нитроглицерин (глицерола тринитрат), — динитратов, мононитратов. Они отличаются друг от друга не только количеством молекул оксида азота, но и особенностями фармакокинетики. Так, например, если период полувыведения для глицерола тринитрата равен 2–4 минутам, для изосорбида динитрата — 30–40 минутам, то для изосорбида мононитрата — 240–360 минутам. Соответственно, количество принимаемых таблеток и частота эпизодов ишемии будет различной для разных препаратов нитратов.

Для профилактики приступов используют препараты нитроглицерина (или другие нитраты) с пролонгированным действием. Их больные принимают заранее перед тем, как выйти на холод, перед физической или психической нагрузкой.

Чтобы продлить действие препарата, нитроглицерин помещают в капсулы разных размеров, которые последовательно растворяются, высвобождая действующее начало и обеспечивая эффект в течение 8–12 часов. Из-за неоднородности носителя таблетки препаратов пролонгированного действия выглядят крапчатыми: нитрогранулонг, нитро-мак ретард, сустак, нитронг. Созданы трансдермальные системы типа пластырей с длительностью действия 24 часа; их приклеивают к коже.

Некоторые нитраты отличаются замедленным, но более длительным, чем у нитроглицерина, эффектом. Изосорбит динитрат действует 4–6 часов; в форме пластинок, приклеиваемых на слизистую оболочку рта (динитросорбилонг), — 6–8 часов, в виде мази — 12 часов, в аэрозольных баллонах для нанесения на кожу — 18 часов. Создан пролонгированный динитрат, длительность эффекта которого достигает 24 часов (кардикет).

Изосорбит мононитрат отличается от динитрата более быстрым наступлением эффекта. Его можно использовать, если возникло привыкание к динитрату. Пролонгированные формы (оликард ретард, эфокс лонг) сохраняют эффект 24 часа.

К нитратам относится также препарат эринит, который обладает меньшими побочными эффектами, но и менее эффективен. Дилкоран (тетранитрат) хорошо сочетается с другими препаратами для лечения стенокардии и действует 10 часов.

Нитраты способны если не устранить полностью, то ослабить любой спазм гладкой мускулатуры внутренних органов, в частности, при желчно-каменной и почечной колике. Нитраты и их препараты средней продолжительности и длительного действия используют для лечения сердечной недостаточности. Снижая приток венозной крови к сердцу и устраняя застой в малом круге кровообращения, эти препараты, конечно, не восстанавливают силу сердечной мышцы, но облегчают течение болезни и ослабляют приступы сердечной астмы.

Эксперименты с нитратами приводили порой к неожиданным результатам. Исследователи проводили клинические испытания цитрата силденафила, рассчитывая, что он будет способствовать увеличению притока крови к сердечной мышце и снижению артериального давления. Оказалось, что силденафил мало действует на кровообращение в миокарде и артериальное давление, однако оказывает выраженное влияние на кровоток в области малого таза, в том числе в половом члене. Так был открыт препарат, получивший название «Виагра».

Судя по всему, нитроглицерин еще не исчерпал своих возможностей. Нитраты производятся множеством фирм, среди отечественных это ОАО «Фармстандарт», ЗАО «Медисорб», ЗАО «Ник-фарм», ОАО «Татхимпрепараты», среди западных — Nycomed, Rhone-Poulenc Rorer.



## «Нолвадекс».

### Берегите женщину

До сих пор рак молочной железы (РМЖ) остается ведущей причиной смерти от онкологических заболеваний среди женщин как в России, так и во всем мире. При этом рак стремительно молодеет (если верхним пределом считается возраст 90 лет — хотя российские онкологи однажды лечили заболевание у женщины, отметившей 101 год, то нижний уже опустился до 13!), и темпы роста его пока не уменьшаются. Сегодня им болеет в среднем каждая восьмая женщина в мире.

Что интересно: РМЖ считается вторым по частоте после рака легкого онкологическим заболеванием среди населения в целом (как известно, у мужчин и женщин молочная железа состоит из одинаковых тканей, но такие случаи у мужчин составляют менее 1% от общего количества больных).

Поэтому, безусловно, одной из основных задач современного здравоохранения является предотвращение, раннее выявление и лечение рака молочной железы.

И если с профилактикой и диагностикой мировое медицинское сообщество научилось справляться (Россия — случай особый, ведь для успеха необходим еще и определенный менталитет населения, и много других факторов, в нашей стране либо отсутствующих, либо недостаточно эффективных), то с лечением все оказалось крайне непросто.

Существовали (и существуют) различные варианты: хирургический метод, лучевая и лекарственная терапия, включающая так называемую таргетную. Но у каждого свои показания и противопоказания, а также достаточно серьезные побочные эффекты. Поэтому еще около полувека назад сложно было вообразить, что малотоксичное лекарство для лечения рака груди в принципе может быть найдено.

Предпосылки к проведению эндокринной терапии рака молочной железы появились около 100 лет назад. Уже в конце XIX века ученые пришли к выводу, что у некоторых больных опухоль является гормонально зависимой.

Одним из первых заметил и описал этот феномен доктор из Шотландии Джордж Бетсон. В качестве лечения РМЖ он первым стал использовать метод овариэктомии. Бетсон заметил, что после удаления яичников у кормящих самок кролика постепенно происходит атрофия молочных желез. Ученый предположил, что таким же способом можно воздействовать и на опухоли у человека.

В 1896 году Джордж Бетсон убедился: действительно, развитие опухоли у женщин замедлялось после того, как по различным причинам они переносили овариэктомию. Понимая, что яичники — это основной источник эстрогенов, он выдвинул гипотезу о том, что опухолевая активность в молочной железе напрямую зависит от женских половых гормонов. А значит, необходимо создавать антиэстрогены.

Это открытие стало фундаментом гормонотерапии рака молочной железы.

В течение последующих 50 лет многие ученые пытались воздействовать на опухоль различными препаратами. Хотя некоторые из них оказались достаточно результативными, продолжать разработки казалось бесперспективным из-за обнаруженных нежелательных побочных эффектов.

В 1962 году, в процессе работы по созданию противозачаточных средств, специалисты компании Imperial Chemical Industries (ICI) получили вещество, обладавшее сильными антиэстрогенными свойствами.

Несмотря на стремление команды проекта продолжать изучение полученной молекулы и доказать эффективность воздействия подобных препаратов на раковые опухоли, исследования были приостановлены в связи с наличием более приоритетных направлений деятельности компании.

В начале 1970-х годов ситуация изменилась. Борьба с онкологическими заболеваниями стала одной из клю-

чевых составляющих научно-исследовательских разработок мировых фармацевтических компаний. ICI также взяла курс на создание противоопухолевых средств.

В 1971 году в Манчестере были проведены первые клинические испытания разработанного в 1960-х годах вещества, получившего название «тамоксифен», в результате которых была доказана эффективность молекулы при лечении рака молочной железы. Исследования, проведенные в следующем году, подтвердили полученные ранее данные. Отцом тамоксифена неофициально называют выдающегося американского ученого Вирджила Крейга Джордана, который первым предложил использовать его для профилактики РМЖ, а также разработал основные принципы адъювантной терапии с помощью антигормонов. Несколько лет назад он побывал в России, где встречался с отечественными онкологами и представителями фарминдустрии.

Два года спустя, оценив успешные результаты разработок, ICI, несмотря на временные финансовые трудности, начинает маркетинг препарата в США как средства для лечения рака молочной железы и выпускает тамоксифен под торговой маркой «Нолвадекс». Он был одобрен FDA в 1977 году для лечения диссеминированного РМЖ и несколько позднее — для адъювантной терапии.

По словам специалистов, открытие тамоксифена стало настоящим прорывом в онкологии. Однако вызывала настороженность зависимость терапевтического и побочных эффектов от дозировки и длительности приема лекарственного средства. Также ученые пока не были абсолютно уверены в том, что в процессе лечения у пациентов не появится резистентность, невосприимчивость к препарату, которая впоследствии может привести к исчезновению противоопухолевого действия молекулы.

На основании этих опасений компания ICI провела масштабные исследования, по итогам которых были определены дозировки и разработаны схемы лечения.

В 80-х годах прошлого столетия группа исследователей опубликовала серию статей, посвященных данной

теме. Проведенный ими анализ показал высокую эффективность в предотвращении повторных проявлений заболевания, если тамоксифен принимался на протяжении нескольких лет после химиотерапии.

Тогда в ряде работ было впервые зафиксировано снижение частоты рецидивов и смертности благодаря применению этого препарата. В серии

Оксфордских обзоров, выполненных Объединенной группой исследователей раннего рака молочной железы, было показано, что в определенных случаях прием тамоксифена в течение пяти лет способен снизить частоту рецидивов болезни почти вдвое (на 41%), а смертность от РМЖ — на треть (на 34%). Эти эффекты сохранялись по крайней мере на протяжении 15 лет с момента установления диагноза.

Ни один метод лечения не обеспечивал столь выраженный и длительный положительный эффект при относительно умеренной токсичности и экономической доступности препарата.

Помимо этого тамоксифен стал первым препаратом, получившим в 1998 году одобрение FDA для профилактики РМЖ у здоровых женщин, имеющих высокий риск развития заболевания.

Несмотря на длительный успех, в июне 2006 года AstraZeneca прекращает продажу «Нолвадекса» в США. Однако сейчас там по-прежнему доступен ряд дженерических версий, которые пользуются большим спросом. (К слову: большое количество дженериков — тоже несомненное свидетельство его исключительности!)

В 2013 году Управление здравоохранения Великобритании разработало новую программу профилактики РМЖ. Оно выпустило руководство для врачей Англии и Уэльса, в котором рекомендуется предлагать пациенткам, в роду у которых встречалось это заболевание, принимать

• Несмотря на зависимость терапевтического  
• и побочных эффектов от дозировки и дли-  
• тельности приема, тамоксифен стал насто-  
• ящим прорывом в онкологии, более 25 лет  
• считаясь золотым стандартом лечения РМЖ.  
• Пожалуй, до герцептина. Он и по сей день  
• остается одним из базовых средств эндо-  
• кринной терапии.

тамоксифен ежедневно в течение пяти лет. По мнению медиков, это может снизить риск развития рака молочной железы на 40%. В управлении здравоохранения Шотландии поддержали эту инициативу. Возможно, такая практика будет применяться и в Ирландии.

Данное руководство стало первым подобным документом в Европе — ведь до сих пор здесь препараты предлагались лишь тем женщинам, у которых уже было диагностировано заболевание.

И еще об одном показании для использования препарата нельзя не сказать. Задав в поисковике «тамоксифен/нолвадекс», вы неизменно увидите немало материалов о том, как обогащать им рацион культуристов и даже — употреблять в качестве жиросжигающего средства!

Авторы таких материалов отмечают, что тамоксифен/«Нолвадекс» является в настоящее время наиболее популярным антиэстрогеном, используемым спортсменами и культуристами.

Он снискал популярность у людей, использующих анаболические стероиды, благодаря своей способности блокировать эффекты эстрогена.

Многие стероиды способны конвертироваться в эстроген под воздействием фермента ароматазы. Это может вызвать дисбаланс соотношения андрогенов и эстрогенов, что приводит к задержке воды в организме. Избыток эстрогенов также может вызвать рост грудных желез у мужчин, увеличение слоя подкожного жира, который скрывает мышцы. Для борьбы с этими явлениями многие культуристы и принимают «Нолвадекс» (хотя в последнее время и появился препарат с более широким спектром действия, «Нолвадекс» остается более дешевым и доступным).

Участники различных сайтов и форумов утверждают, что препарат хорошо помогает во время диеты, так как вследствие своего антиэстрогенного воздействия поддерживает процесс сжигания жира, хотя и не обладает прямым жиросжигающим свойством.

Но все же главное назначение препарата — это терапия РМЖ.

«Тамоксифен — это эффективная молекула с долгой и непростой историей разработки, которая стала настоящим спасением для миллионов пациенток. В настоящее время он занимает одну из лидирующих позиций среди антиэстрогенных препаратов, направленных на борьбу с раком молочной железы, — считает Юрий Руказенков, доктор медицинских наук, директор по медицинской науке по направлению «онкология» глобального подразделения по исследованиям и разработкам компании AstraZeneca.

Более 25 лет тамоксифен считался золотым стандартом лечения РМЖ. Пожалуй, до герцептина. Несмотря на многолетнюю историю, он и по сей день не утратил своего значения и остается одним из базовых средств эндокринной терапии во всем мире.

«Немногие препараты в онкологии имеют столь благоприятный терапевтический индекс в сочетании с привлекательными фармакоэкономическими характеристиками», — говорит доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения клинической фармакологии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина Марина Стенина. — Его высокая эффективность сопоставима или незначительно меньше по сравнению с другими препаратами».

Не случайно Всемирная организация здравоохранения внесла препарат в список жизненно необходимых лекарств для лечения рака молочной железы.

## Пенициллин. Первый среди равных

За всю историю человечества не было лекарства, которое спасло бы от смерти столько людей, сколько пенициллин. Это благодаря ему средняя продолжительность жизни человека увеличилась вдвое. В Европе в XVI веке она составляла 21 год, в XVII — 26, в XVIII — 34, в конце XIX — 50 лет. То есть росла, но понемногу. А теперь в развитых странах она достигла 80 лет и больше. И сделали это антибиотики и их король — пенициллин.

Он получил свое название от прародителя — плесневого грибка *Penicillium*, витающего в воздухе в виде спор, обитающего рядом с человеком. Когда одна из этих спор попадает в благоприятную среду, она прорастает, образует набухания, затем посылает во все стороны свои разветвления и превращается в сплошную войлочную массу.

История любого открытия обрастает легендами. Чем больше и принципиальнее открытие — тем больше легенд. Одна из излюбленных — «все произошло случайно». Ну, как случайно упало яблоко на голову Ньютона, и он открыл закон всемирного тяготения. Открытием пенициллина человечество обязано шотландскому биохимику Александру Флемингу. Хотя, конечно, то, что Флеминг натолкнулся на свойства плесени, было закономерным. Он шел к этому открытию годы.

Во время Первой мировой войны Флеминг служил военным врачом и не мог смириться с тем, что раненые после успешно проведенной операции все-таки погибали — от начавшейся гангрены или сепсиса. Больные умирали тогда вообще от любого воспаления. Флеминг стал искать средство, как предотвратить такую несправедливость.

В 1918 году Флеминг вернулся в Лондон в бактериологическую лабораторию больницы Св. Марии, в которой

работал с 1906 года вплоть до самой смерти. В 1922 году пришел первый успех, чрезвычайно похожий на историю, шесть лет спустя приведшую к открытию пенициллина. Простуженный Флеминг, только что поместивший очередную культуру бактерий *Micrococcus lysodeicticus* в так называемую чашку Петри, — широкий стеклянный цилиндр с низкими стенками и крышкой, — неожиданно чихнул. Через несколько дней он открыл эту чашку и обнаружил, что в некоторых местах бактерии погибли. Судя по всему, в тех, куда попала слизь из его носа при чихании. Флеминг начал проверять. И в результате был открыт лизоцим — естественный фермент слизи человека, животных и, как позже выяснилось, некоторых растений. Он разрушает стенки бактерий и растворяет их, но при этом безвреден для здоровых тканей. Не случайно собаки заливают раны — этим они снижают риск их воспаления.

Однако лизоцим действует на большинство бактерий довольно медленно. Кроме того, он сражается не с болезнетворными бактериями, а с сапрофитами — микроорганизмами-сожителями, которые всегда присутствуют в человеке. Лизоцим регулирует, чтобы их не стало слишком много и за счет этого они не превратились в паразитов.

Флеминг продолжал поиск универсального «убийцы бактерий».

После каждого опыта чашки Петри положено было стерилизовать. У Флеминга же не было привычки выбрасывать культуры и мыть лабораторную посуду сразу после эксперимента. Обычно он занимался этой малоприятной работой, когда на рабочем столе накапливалось два-три десятка чашек. Предварительно он осматривал чашки.

«Как только вы открываете чашку с культурой, вас ждут неприятности, — вспоминал Флеминг. — Обязательно что-нибудь попадет из воздуха». И однажды, когда он занимался исследованием гриппа, в одной из чашек Петри обнаружилась плесень, которая, к удивлению ученого, растворила высеянную культуру — колонии золотистого стафилококка, и вместо желтой мутной массы виднелись



капли, похожие на росу. Флеминг снял платиновой петлей немного плесени и положил ее в пробирку с бульоном. Из разросшейся в бульоне культуры он взял кусочек площадью примерно в квадратный миллиметр и отставил в сторону эту чашку Петри (ученый хранил ее до самой смерти). Работу над стафилококками Флеминг отложил и целиком занялся изучением необычной плесени.

После исчезновения стафилококков в заплесневевшей чашке Петри он начал двигаться в этом направлении. Чтобы проверить свое предположение о бактерицидном влиянии плесневого грибка, Флеминг пересадил несколько спор из своей чашки на питательный бульон в колбе и оставил их прорасти при комнатной температуре.

Поверхность покрылась толстой войлочной гофрированной массой. Первоначально она была белой, потом стала зеленой и, наконец, почернела. Вначале бульон оставался прозрачным. Через несколько дней он приобрел очень интенсивный желтый цвет, выработав какое-то особое вещество, которое получить в чистом виде Флемингу не удалось, так как оно оказалось очень нестойким. При хранении плесневой культуры в течение двух недель оно полностью разрушается, и культуральная жидкость лишается своих бактерицидных свойств. Выделяемое грибом желтое вещество Флеминг назвал пенициллином.

Оказалось, что даже при разведении в 500–800 раз культуральная жидкость подавляла рост стафилококков и некоторых других бактерий. Таким образом, было доказано исключительно сильное антагонистическое влияние данного вида грибка на определенные бактерии.

При испытании антибиотических свойств пенициллина Флеминг в чашке со слоем студневидного питательного агара вырезал до самого дна полоску этого слоя, получившуюся щель заполнил желтой жидкостью, затем произвел перпендикулярно к этой полоске штриховые посевы различных видов бактерий, доходившие до краев чашки. По тому, как далеко отстоит выросший на поверхности агара посев той или иной бактерии от полоски, можно судить о степени антибиотического влияния пенициллина.

Обнаружилось, что пенициллин подавлял в большей или меньшей степени рост не только стафилококков, но и стрептококков, пневмококков, гонококков, дифтерийной палочки и бацилл сибирской язвы, но не действовал на кишечную палочку, тифозную палочку и возбудителей гриппа, паратифа, холеры. Чрезвычайно важным открытием было отсутствие вредного влияния пенициллина на лейкоциты человека даже в дозах, во много раз превышающих дозу, губительную для стафилококков. Это означало безвредность пенициллина для людей.

Первоначальные исследования Флеминга дали ряд важных сведений о пенициллине. Он писал: «Это эффективная антибактериальная субстанция, оказывающая выраженное действие на пиогенные кокки и палочки дифтерийной группы. Пенициллин даже в огромных дозах не токсичен для животных. Можно предположить, что он окажется эффективным антисептиком при наружной обработке участков, пораженных чувствительными к пенициллину микробами, или при его введении внутрь»,

Флеминг назначил его нескольким пациентам для наружного применения. Однако результаты были противоречивыми. Раствор оказался нестабильным и с трудом поддавался очистке, если речь шла о больших его количествах.

Следующий шаг был сделан в 1938 году профессором Оксфордского университета, патологом и биохимиком Говардом Флори, который привлек к сотрудничеству Эрнста Бориса Чейна. Чейн получил высшее образование в области химии в Германии. Кроме того, Чейн был талантливым концертирующим пианистом, а также музыкальным критиком берлинской газеты. В промежутках между концертами и репетициями молодой человек пропадал в химической лаборатории известнейшей берлинской клиники «Шарите». Когда к власти пришли нацисты, Чейн, будучи евреем и сторонником левых взглядов, эмигрировал в Англию.

Эрнст Чейн продолжил исследования Флеминга. Он смог получить неочищенный пенициллин в количествах, достаточных для первых биологических испытаний

сначала на животных, а затем и в клинике. После года мучительных экспериментов по выделению и очистке продукта капризных грибов удалось получить первые 100 мг чистого пенициллина. Первого пациента (полицейского с заражением крови) спасти не удалось — не хватило накопленного запаса пенициллина. Антибиотик быстро выводился почками.

Чейн привлек к работе других специалистов: бактериологов, химиков, врачей. Была сформирована так называемая Оксфордская группа.

К этому времени началась Вторая мировая война. Летом 1940 года над Великобританией нависла опасность вторжения. Оксфордская группа решает спрятать плесневые споры, пропитав бульоном прокладки пиджаков и карманов. Чейн говорил: «Если меня убьют, первым делом хватайте мой пиджак».

• Оксфордская группа решает спрятать плесневые споры, пропитав бульоном прокладки пиджаков и карманов. Чейн говорил: «Если меня убьют, первым делом хватайте мой пиджак». В 1941 году впервые в истории с помощью пенициллина удалось спасти от смерти человека с заражением крови — им стал 15-летний подросток.

В 1941 году впервые в истории удалось спасти от смерти человека с заражением крови — им стал 15-летний подросток.

Результаты исследований были настолько обнадеживающими, что стала ясна необходимость создания масштабного производства с технологией

получения чистого лечебного препарата. Однако в воюющей Англии наладить массовое производство пенициллина не удалось. В 1941 году правительству страны в условиях все более частых бомбардировок было некогда заниматься неведомым «антибиотиком». Тем более что на лечение одного больного требовалось 1000 л плесени.

Летом 1941 года руководитель группы фармаколог Говард Флори отправляется совершенствовать технологию в США. На экстракте американской кукурузы выход пенициллина увеличился в 20 раз. Затем решили поискать новые штаммы плесени, более продуктивные, чем *Penicillium notatum*, когда-то прилетевший в окно Флемингу. В американскую лабораторию стали присылать образцы плесеней

со всего мира. Наняли девушку Мэри Хант, закупавшую на рынке все заплесневелые продукты. И однажды Заплесневелая Мэри приносит с рынка гнилую дыню, в которой находят продуктивный штамм *P. chrysogenum*.

К этому времени Флори сумел убедить американское правительство и промышленников в необходимости производства первого антибиотика. В 1943 году в лаборатории доктора Роберта Когхилла в городе Пеории (штат Иллинойс) продолжились исследования и впервые началось промышленное производство пенициллина. Технология массового выпуска пенициллина, сразу же получившего еще и второе название — «лекарство века», была передана на предприятия Pfizer и Merck.

Производство пенициллина было поставлено на поток, что спасло от гангрены и ампутации конечностей десятки тысяч американских и союзнических солдат. В 1945 году выпуск фармакопейного пенициллина высокой активности составлял 15 т в год, в 1950 году — 195 т. К чести британских ученых, они тогда даже не думали патентовать пенициллин. Оспаривать свое авторство Англии пришлось, когда янки заломили союзникам цену за продажу технологии промышленного производства.

В 1941 году в СССР поступили секретные данные о том, что в Англии создается мощнейший антимикробный препарат на основе какого-то вида грибков рода *Penicillium*. В Советском Союзе начали немедленно работать в этом направлении, и уже в 1942 году советский микробиолог Зинаида Ермольева получила пенициллин из плесени *Penicillium Crustosum*, взятой со стены одного из бомбоубежищ Москвы. В 1944 году Ермольева, после долгих наблюдений и исследований, решила испытать свой препарат на раненых. Ее пенициллин стал чудом для полевых врачей и спасительным шансом для многих раненых бойцов.

Несомненно, открытие и работы Ермольевой не менее значительны, чем работы Флори и Чейна. Они спасли множество жизней, уменьшили зависимость от иностранных поставок и позволяли производить пенициллин, так необходимый для фронта. Однако советский препарат

получали кустарным способом в количествах, совершенно не соответствующих потребностям отечественного здравоохранения.

В 1945 году во Всесоюзном научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте (ВНИХФИ) для ускорения работ по организации производства пенициллина была создана лаборатория. В июне 1946 года эту лабораторию возглавил Вил Зейфман. В течение года была создана полузаводская установка. Эта технология в увеличенном масштабе легла в основу первых пенициллиновых заводов, построенных в Москве и Риге. При этом получался желтый аморфный продукт низкой активности, который к тому же был пирогенным, то есть вызывал повышение температуры у пациентов. В то же время пенициллин, поступавший из-за границы, не давал побочных эффектов.

Купить технологии промышленного производства пенициллина СССР не мог: в США существовал запрет на продажу любых технологий, связанных с ним. Однако Эрнст Чейн, автор и владелец английского патента на получение пенициллина нужного качества, предложил свою помощь Советскому Союзу. Зейфман ознакомился с работами, проводимыми Чейном, и, кроме того, вывез из Англии штамм культуры, продуцирующей стрептомицин, который послужил первоосновой производства этого активного средства борьбы с туберкулезом. В сентябре 1948 года комиссия советских ученых, завершив работу, вернулась на родину. Результаты были оформлены в виде промышленных регламентов и успешно внедрены в производство на одном из московских заводов.

В Советском Союзе в это время началась борьба с «космополитизмом». В соответствии с новым политическим курсом руководители медицинской промышленности объявили, что материалы куплены у Чейна напрасно: все и так было хорошо известно отечественной науке, а виноват в этом «космополит» Зейфман. «Космополита» хотели отправить в ГУЛАГ, но научному сообществу удалось отстоять его, и он получил только пять лет ссылки.

Со времени открытия пенициллина прошла целая эпоха. Ее так и называют — эпохой антибиотиков. Сейчас на рынке около десяти компаний, производящих пенициллин. Среди лидеров — Pfizer, Teva, GSK. Пошло в ход уже четвертое поколение антибиотиков. К пенициллину же предъявляют претензии: бактерии к нему привыкли, и он нарушает микрофлору кишечника. Но бактерии стали устойчивы только к природному пенициллину, а сейчас применяются полусинтетические. Пенициллин остается незаменимым в хирургии, особенно при гнойных инфекциях. В отличие от химических антисептиков он не теряет свои свойства при наличии гноя. Нередко пенициллин становится последним средством при воспалениях, которые не поддаются новым антибиотикам.

На стене лондонского собора Св. Павла среди грандиозных надгробий адмирала Нельсона, Веллингтона и других великих людей Британии висит табличка: «Помяните Александра Флеминга, изобретателя пенициллина, чей прах покоится здесь».

На церемонии вручения Нобелевской премии по физиологии и медицине, которую Флеминг, Флори и Чейн получили в 1945 году за открытие пенициллина и его лечебного эффекта, Флеминг сказал: «Говорят, что я изобрел пенициллин. Но ни один человек не мог его изобрести, потому что это вещество создано природой. Я не изобретал пенициллин, я всего лишь обратил на него внимание людей и дал ему название».

## «Прадакса». Антиинсульт

По заболеваниям сосудов головного мозга Россия занимает первое место в мире. Ежегодно в России фиксируется около 450 000 случаев инсультов. Более 200 000 человек умирает, около 160 000 становятся инвалидами. Лишь в последние годы на рынке появился препарат «Прадакса», который по эффективности и удобству применения настолько превзошел своих предшественников, что сразу же после выхода на рынок стал мировым стандартом борьбы с инсультом.

Кровопускание как лечебная процедура было известно еще древним врачам Греции и Рима. Изображение пациента, которому пускают кровь из ноги и шеи, сохранилось на одной из фресок в египетской пирамиде, датированной 2500 лет до н.э. В сохранении здоровья, и даже жизни, очень важную роль играет свертываемость крови, или коагуляция, — это основное средство, которым организм залечивает раны. Главным действующим элементом этого процесса является фибриноген. Например, когда происходит повреждение сосуда, в крови запускается так называемый каскад коагуляции, цепная реакция, в которой принимают участие молекулы, иногда называемые «факторами свертывания». Этот процесс приводит к связыванию кровяных пластинок с поврежденной тканью. Затем активируется фактор коагуляции под названием «тромбин», и растворимый в крови фибриноген начинает формирование в сосуде устойчивой сетки. Кровяные клетки улавливаются этой сеткой, и таким образом формируется сгусток крови, тромб. Именно этот сгусток крови залечивает повреждение сосудов и предотвращает потерю крови. То есть способность крови к свертыванию буквально спасает жизнь. Однако это свойство надо контролировать, поскольку при определенных условиях свертываемость крови нарушается и в отдельных случаях

может представлять для организма скорее вред, чем пользу. Самое известное нарушение свертываемости крови известно как гемофилия. Это наследственное заболевание, при котором одного из факторов каскада коагуляции нет в достатке, поэтому у крови не получается сформировать сгусток, а кровотечение может продолжаться гораздо дольше, чем у обычных людей в здоровом организме.

Но есть и другая сторона этого процесса, встречающаяся гораздо чаще, когда риск образования тромбов, наоборот, повышается, а не снижается. В этом случае тромб может стать причиной инсульта. В частности, риску инсульта подвержены люди с мерцательной аритмией или фибрилляцией предсердий (ФП) — нарушением сердечного ритма. Это наиболее часто встречающееся нарушение сердечного ритма — примерно у каждого четвертого человека в возрасте после 40 лет. При таком сердечном ритме возрастает риск образования тромбов в застойных зонах в сердце, которые могут оторваться, попасть в сосуд головного мозга и там привести к закупорке сосудов, то есть инсульту.

Инсульты на фоне ФП протекают более тяжело с увеличением риска смерти (20%), а в 60% случаев человеку грозит инвалидность.

Конечно, лечение больных, имеющих высокие риски инсульта, проводилось и раньше. И нельзя сказать, что оно проходило безуспешно. Им назначалась долговременная антикоагуляционная терапия при помощи так называемых антагонистов витамина К. К таким препаратам относится, например, варфарин, который был одобрен для лечения в начале 1950-х годов. В принципе, лечение этим препаратом проходило достаточно успешно: вероятность инсульта при этом снижалась более чем на 60%. Но при всех его положительных качествах принимать этот препарат могли не больше половины тех, кому он предназначался, из-за ряда побочных эффектов и необходимости постоянного контроля свертываемости крови.

Кстати, мерцательная аритмия — не единственное заболевание, для которого было необходимо разработать новый препарат. Еще одним заболеванием с опасным



формированием тромбов считается венозная тромбоэмболия, когда сгусток крови формируется в вене. Это не менее серьезное заболевание, чем нарушение сердечного ритма. По статистике, от венозной тромбоэмболии страдают один-два пациента из каждой тысячи в год. Она также может привести к смертельному исходу и стоит на третьем месте среди других сосудистых заболеваний с возможным летальным исходом после инфаркта и инсульта. Может показаться удивительным, но от венозной тромбоэмболии умирает, например, каждый год больше жителей Европы, чем от рака груди, простаты, ВИЧ/СПИД и ДТП вместе взятых. Коварство этого заболевания заключается в быстроте, с которой оно может развиваться и в итоге даже привести к смерти. Поэтому очевидно, что лечение этого заболевания существующими тогда препаратами было неэффективным.

Поэтому необходимость найти препарат более удобный и эффективный для борьбы с инсультами в случае мерцательной аритмии, а также венозной тромбоэмболией стояла достаточно остро. И ученым в этом случае предстояло начать работу по разработке принципиально нового коагулянта. За решение этой задачи взялись ученые самой крупной немецкой частной фармацевтической компании Boehringer Ingelheim. Они понимали, что свои усилия они должны направить на основной фермент, участвующий в процессе коагуляции. Решением, по их мнению, должна была стать новая молекула, которая могла бы напрямую блокировать активную часть этого фермента — тромбина — и таким образом предотвращать чрезмерное образование сгустков крови. Что интересно, свою цель — определить, какими свойствами должен был обладать новый коагулянт — они представляли достаточно четко.

«Мы хотели получить вещество, которое обладало бы мощным действием, долгосрочным эффектом, которое можно было принимать перорально, хорошо переносилось пациентом, не взаимодействовало бы с пищевыми продуктами», — говорит химик, руководитель исследовательской группы Boehringer Ingelheim, доктор Норберт Хауэль.

В 1992 году в научном мире появилась публикация, в которой весьма обоснованно показывалось, как ингибитор (вещество, подавляющее действие тромбина), должен связываться с его активным участком. «Для нас эта публикация оказалась очень важна — мы увидели, что это возможно, — поясняет доктор Хауэль. — Молекула, подавляющая активность тромбина, должна подходить к молекуле тромбина так же, как ключ подходит к замку. Наши исследователи уже видели, какой должна быть формула молекулы ингибитора тромбина, чтобы она плотно “прилегала” к активному участку подавляемой молекулы». То есть исследователи с самого начала понимали, какую структуру надо синтезировать. При этом вся команда знала, что в других компаниях исследовательские команды также начали искать ингибитор тромбина с соответствующими свойствами. Время работало против ученых. Главный вопрос был в том, кто первый найдет молекулу, которая впоследствии должна будет спасать миллионы человеческих жизней. В этом же, 1992 году, ученые буквально объявили охоту на эту молекулу.

Но знания того, что ищешь, недостаточно для подобных исследований. Ученые в команде доктора Хауэля представляли себе все физические силы между отдельными атомами в молекуле тромбина, какие идут реакции и какая структура требуемой молекулы должна быть. И создание такой молекулы поначалу продвигалось вполне динамично — активность молекулы росла, ее формула все больше походила на требуемую. Но в какой-то момент движение вдруг закончилось, активность искомой молекулы остановилась на уровне, который далеко не дотягивал до требуемого. Поиски продолжались, но отчаяние росло. «Мы дошли до точки и дальше не могли повышать активность молекулы. Мы готовы были уже бросить эту работу, — рассказывал потом доктор Хауэль. — И потом я понял, что добавление одной липофильной группы так искривляло форму молекулы, что она не могла приблизиться к активному участку молекулы тромбина. Для получения нужной формы требовалось очень много энергии».

И уже затем, осознав причину неудач, исследовательская команда нашла выход — закольцевать структуру синтезируемой молекулы, сделать ее замкнутой. Это сработало. В результате появилась молекула, которой присвоили порядковый номер 1235. Но до возгласов «Эврика!» было еще далеко. На данном этапе синтезированная молекула подходила к молекуле тромбина, как ключик к замку. Но это было только начало пути. Работа по оптимизации действия полученной молекулы, подгонке ее под самые строгие требования только начиналась.

После анализа нескольких сотен молекул ученые остановили свой выбор на одной наиболее перспективной — под рабочим названием «бибр-590». После ряда опытов оказалось, что в пробирке (*in vitro*) эта молекула делает то, чего от нее ожидают. Однако в крови (*in vivo*) такого эффекта почему-то нет. Эффекта не было даже при внутривенном введении вещества животному. После множества опытов эту молекулу пришлось сделать более гидрофильной, так что белки крови больше не удерживали ее столь крепко. И через восемь месяцев, попробовав еще около 50 вариантов рабочей молекулы, исследователи под руководством доктора Хауэля нашли наконец такое соединение, которое подавляло активность тромбина не только *in vitro*, но и в цельной крови (*in vivo*). Усовершенствованной молекуле дали название «бибр-642».

Но впереди был еще не один этап создания лекарственного препарата. Следующим шагом исследователей стало повышение активности молекулы настолько, чтобы она работала при более низких концентрациях. По словам доктора Хауэля, здесь было найдено очень «элегантное решение» — молекулу удлиннили, и теперь она, синтезированная, могла связывать несколько участков молекулы тромбина.

Испытания продолжались. Было опробовано еще более 120 структур полученной молекулы, прежде чем одна из них показала результаты, удовлетворившие ученых. Тесты *in vitro* и *in vivo* проходили ровно и демонстрировали стабильный эффект. Выявленная молекула с рабочим

номером 953 уже удостоилась отдельного названия — исследователи назвали ее «дабигатран».

Тесты становились все более сложными. В лабораторных условиях был разработан метод, помогающий моделировать условия тромбоза в человеческом организме. Новое вещество связывалось с молекулой тромбина быстро и обратимо, что также было очень важным условием. По сравнению с другими препаратами дабигатран показывал лучший эффект при более низких дозах.

Тестирование препарата на мышах, кроликах, а затем и на приматах показало обнадеживающие результаты — хороший коагулирующий эффект длился около восьми часов. Активность дабигатрана оказалась высокой как при венозном тромбозе, так и при артериальном.

К концу 1996 года у команды исследователей было достаточно результатов проведенных экспериментов, чтобы убедить руководство продолжать разработку и финансировать дальнейшую работу. Пока все было на стороне «охотников за молекулой» — вещество обладало всеми необходимыми для лекарства свойствами: очень хорошей переносимостью, активностью после приема внутрь, достаточно длительным действием, стабильностью. И руководство приняло непростое решение — продолжать работу и инвестировать в разработку препарата миллионы евро. Непростым решение было потому, что успешным результатом можно будет назвать только после клинических испытаний. А работы впереди оставалось еще немало: наладить технологический процесс для производства вещества в достаточных количествах, найти оптимальную форму выпуска лекарственного препарата и провести масштабные испытания на людях. Пока у исследователей было всего 430 кг дабигатрана, который произвели неподалеку в городке Биберахе в период с 1998 по 2001 год. На тот момент его было достаточно, однако в плане оптимизации препарата сделать предстояло еще очень немало.

На вид дабигатран выглядел, как и 90% других веществ в фармацевтике, — как белый порошок. Теперь перед учеными стояла задача придумать такую форму лекарства,

чтобы этот порошок доставлялся в желудок и выполнял свои функции. Однако, когда были проведены первые тесты, их результаты оказались отрезвляющими.

Дело в том, что для дабигатрана нужна кислая среда. При низких значениях pH у него была высокая растворимость, но в менее кислых условиях он растворялся уже не так хорошо. А у большинства пожилых людей как раз пониженная кислотность, кроме того, многие пациенты принимают средства против изжоги. В итоге по результатам многих тестов оказывалось, что препарата в крови как будто и не было. То есть эффект от его приема был нулевой. Конечно, перед употреблением его можно было смешивать с винной кислотой, но такой раствор мог храниться всего несколько минут, что для такого препарата было совершенно недопустимым. Вокруг дабигатрана требовалось создать своего рода кислотный кокон, который бы сохранял необходимую кислотность до того, как вещество попадет в кровоток.

И только в ноябре 2001 года ученые нашли решение. Оказалось, что оно так или иначе было связано с историческими корнями Boehringer Ingelheim, поскольку деятельность компании начиналась 125 лет назад как раз

• Когда пациент глотал капсулу, ультратонкий  
• слой растворялся, и основное вещество —  
• дабигатран — начинало взаимодействовать  
• с кислотой. Этим обеспечивалась хорошая  
• всасываемость лекарства, даже несмотря  
• на низкую кислотность желудочного сока.  
• В производство такая инновационная капсу-  
• ла была запущена в 2002 году.

с производства винной кислоты, продукта виноделия, в регионе, где издавна выращивался виноград. Именно винная кислота обеспечивала дабигатрану наилучшую растворимость. Но проблема была в том, что, если добавить этот винный компонент непосредственно к дабигатрану, он начнет распадаться

еще до того, как попадет в желудок. С одной стороны, нужна кислая среда. С другой — она должна начинать действовать только после того, как препарат окажется внутри организма. Решение было найдено: на препарат методом распыления наносили ультратонкий изолирующий слой растворимого в воде полимера, а сверху — слой винной

кислоты. Когда пациент глотал капсулу, ультратонкий слой растворялся, и основное вещество — дабигатран — начинало взаимодействовать с кислотой. Этим обеспечивалась хорошая всасываемость лекарства, даже несмотря на низкую кислотность желудочного сока. В производство такая инновационная капсула была запущена в 2002 году.

Последний штрих к созданию лекарственного препарата — подбор торгового названия. Название лекарства, в котором действующим веществом является дабигатран, подбиралось несколько лет. Одному из международных агентств было поручено придумать такое название, которое врачи бы легко запоминали, а пациенты не путали с названиями других лекарств, которое звучало бы необычно и было узнаваемым на многих языках. Из сотен различных названий возникло необычное, звучное слово — «Прадакса».

Появление «Прадаксы» считается крупнейшим достижением за более чем полувековой период в области создания антигоагулянтов. В конце 2011 года препарат был одобрен к применению в России. Сегодня «Прадакса» применяется повсеместно для профилактики инсульта, системных тромбоэмболий и снижения сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий; для профилактики венозных тромбоэмболий у больных после ортопедических операций; при лечении острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и для профилактики смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями.

## «Прозак».

### Таблетка послушания

• Пожалуй, трудно найти препарат, который вы-  
• зывал бы столько обсуждений и споров и в ме-  
• дицинской среде, и в обществе, как «Прозак». Его  
• название стало определенным символом эпо-  
• хи — эпохи сложной и неуравновешенной жизни  
• на пределе собственных возможностей и поэтому  
• требующей постоянной коррекции эмоциональ-  
• ного состояния, подпитки душевных и физиче-  
• ских сил. По статистике, «Прозак» сейчас прини-  
• мают более 40 млн жителей планеты.

В попытке уйти от «гримас действительности», от решения любых проблем, от нестабильности материальных благ и сложностей межличностных отношений люди стали все чаще обращаться к медикаментозному лечению. Поэтому одними из наиболее востребованных лекарственных средств XX века стали антидепрессанты.

В начале 1970-х сотрудники фармацевтической компании Eli Lilly and Co. Брайан Моллой и Роберт Ратбун работали над созданием нового антидепрессанта, лишённого побочных эффектов широко используемых в то время трициклических антидепрессантов (ТЦА), — в частности, ортостатической гипотензии, седации, кардиотоксичности и др.

Параллельно другой ученый из этой же компании, уроженец Гонконга фармаколог Дэвид Т. Вонг, изучал механизмы обратного захвата серотонина нейронами головного мозга, желая найти вещество, которое предотвращало бы (ингибировало) подобный захват. Вонг использовал несколько молекул, синтезированных Моллом, и в 1972 году протестировал вещество, у которого был обнаружен сильный ингибирующий ответ на захват серотонина. Помимо основной функции селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) он блокировал обратный

захват норадреналина, что позволяло использовать его еще и в качестве стимулирующего средства. Этим веществом оказался флуоксетин.

В 1974 году флуоксетин, получивший торговое наименование «Прозак», был зарегистрирован Eli Lilly.

Надо заметить, что практически с первых дней существования его сопровождала довольно скандальная слава.

Вскоре после публикации документа под названием «“Прозак” (“Флуоксетин”, Lilly L110,140) — первый селективный ингибитор обратного захвата серотонина и антидепрессант», где утверждалось первенство компании в его открытии, начались яростные научные споры. Через два года авторы вынуждены были опубликовать поправку, признав, что первый препарат

с аналогичными свойствами — зимелидин — был разработан шведским фармакологом, впоследствии ставшим лауреатом Нобелевской премии по физиологии и медицине, Арвидом Карлссоном и коллегами.

Этот препарат действительно ознаменовал новую эру, появление целого класса новых медикаментов, снявших с депрессии позорное клеймо неизлечимой болезни и помогающих все большему числу людей справиться с недугом.

В феврале 1977 года «Прозак» был представлен FDA. Но только через десять с лишним лет (!), в декабре 1987 года, Eli Lilly получила окончательное разрешение на продажу препарата.

И здесь случился настоящий бум: объем продаж «Прозака» в США в течение первого же года достиг \$350 млн! Его стали восторженно именовать не иначе как «таблеткой счастья».

Причиной стало его удивительное свойство: антидепрессивный эффект (благодаря способности повышать

• Плакаты с широко улыбающимися людьми •  
 : гласили: «“Прозак”. Ты готов быть счастли- :  
 : вым?», «Принимаю “Прозак” ежедневно!», :  
 : «Счастлив благодаря “Прозаку”!», «Могу :  
 : переделать кучу дел благодаря “Прозаку”!» :  
 : и т. п. Даже Ван Гог, который, как известно, :  
 : в свое время был пациентом психиатриче- :  
 : ской клиники, «поучаствовал» в процессе! :  
 : На его автопортрете красовалась надпись: :  
 : «Хотел бы я иметь “Прозак”!» :



концентрацию «гормона счастья» — серотонина — в структурах головного мозга) сочетался со стимулирующим воздействием норадреналина на нервную систему. Он улучшал настроение, снижал напряженность, тревожность и чувство страха, устранял дисфорию, то есть успокаивал — но одновременно и вдохновлял, и придавал сил.

Плакаты с широко улыбающимися людьми гласили: «“Прозак”. Ты готов быть счастливым?», «Принимаю “Прозак” ежедневно!», «Счастлив благодаря “Прозаку”!», «Могу переделать кучу дел благодаря “Прозаку”!» и т.п. Даже Ван Гог, который, как известно, в свое время был пациентом психиатрической клиники, «поучаствовал» в процессе! На его автопортрете красовалась надпись: «Хотел бы я иметь “Прозак”!»

В то же время Федерация германской оптовой и внешней торговли (BGA) в мае 1984 года отклонила «Прозак» как «совершенно непригодный для лечения депрессии препарат».

В 1985 году следователь по безопасности FDA Ричард Карит предупреждал: «В отличие от профиля традиционного трициклического антидепрессанта, побочные эффекты флуоксетина более близки к стимуляторам, чем к седативным средствам». По его словам, неблагоприятные побочные эффекты могут привести к «большим клиническим помехам в использовании этого препарата для лечения депрессии».

Тем не менее как только препарат в 1986 году появился на рынке Бельгии, он моментально стал «хитом продаж». А к 1994 году он уже был мировым лидером среди антидепрессантов.

Неудивительно, что после того, как в августе 2001 года истек патент Eli Lilly на «Прозак» (флуоксетин), на рынок хлынул поток его дженериков. (Кстати, стремясь остановить снижение продаж препарата, компания стала выпускать аналог «Прозака» — «Сарафем».)

Однако сколько бы ни «голосовали» любой валютой мира потребители, многие ученые предостерегали от эйфории по поводу «Прозака» в частности и антидепрессантов

в целом. Об этом еще в 1994 году говорил член Американской психиатрической ассоциации Питер Бреггин в своей книге «Комментарий к прозаку».

Опубликованный в феврале 2008 года метаанализ данных 35 клинических испытаний четырех новых антидепрессантов, таких как флуоксетин («Прозак», пароксетин («Паксил»), нефазодон («Серзон») и венлафаксин («Эффексор»), содержал самые неожиданные результаты. Исследователи пришли к выводу, что положительный эффект популярных препаратов у пациентов с депрессией — как умеренной, так и более тяжелой — не превосходил эффект от приема плацебо (неактивного вещества). Польза отмечалась только у небольшой группы с крайне тяжелой формой заболевания.

В прессе начали появляться статьи под названиями «Создание мифа “Прозак”!», «“Прозак” не помогает большинству пациентов с депрессией!» и т.п. А производители кофемашин разместили на своих изделиях слоган: «Хороший кофе — дешевле, чем “Прозак”!»

В следующей статье авторы метаанализа отметили, что «к сожалению, СМИ часто изображают результаты наших исследований в виде таких заголовков, как “антидепрессанты не работают” и тому подобного, что в корне искажает более тонкие структурные выводы нашего доклада».

Тем не менее на основании результатов данного анализа, а также обзора 42 клинических испытаний шести антидепрессантов (в том числе четырех, упоминаемых ранее) их руководитель, известный американский психолог Ирвинг Кирш издал книгу «Новые лекарства императора: Разрушение мифа об антидепрессантах», где вновь подчеркнул, что разница между препаратами и плацебо «хоть и значима статистически, но бессмысленна клинически».

И хотя книга вызвала широкий резонанс и обсуждалась как в научных журналах, так и в популярных средствах массовой информации, от антидепрессантов никто не отказался.

По статистике, «Прозак» принимают более 40 млн жителей планеты — даже несмотря на то, что лекарства этой

группы имеют ряд побочных эффектов и, по мнению медиков, могут повышать риск самоубийств, особенно у подростков.

В свое время США всколыхнули случаи суицидов и других видов неадекватного поведения на фоне приема флуоксетина (одним из ярких примеров стал «выход из окна» Майка Хатченса, солиста рок-группы INXS). Этому были посвящены многочисленные публикации в СМИ; против Eli Lilly было подано более 70 судебных исков.

Некоторые ученые связывали возникновение суицидальных настроений с таким побочным эффектом, возникающим вследствие приема препарата, как акатизия.

Одним из подтверждений этого служила история вице-президента по продажам Тима Витцака. Когда постоянный стресс на новой работе стал вызывать у него приступы необъяснимого страха, он по совету врача начал принимать аналог «Прозака» — «Золофт». В итоге наряду с улучшением настроения у него появились симптомы акатизии, которая к тому же сопровождалась интенсивным зудом. Мучения были настолько сильными, что, по словам его жены, смерть показалась молодому человеку лучшим выходом.

Оказалось, что способность «Прозака» провоцировать самоубийства была обнаружена еще во время проведения клинических испытаний флуоксетина. Однако Eli Lilly длительное время скрывала эту информацию и объясняла случаи суицида передозировкой или проявлением депрессии.

Впрочем, любое из других побочных проявлений способно подтолкнуть к «шагу в бездну». Например, постоянные тревога и раздражительность (особенно в начале терапии и при увеличении дозы), бессонница или, напротив, сонливость, головная боль, сексуальные нарушения, тошнота и многое другое.

Иногда на подобное решение может повлиять стимулирующее свойство препарата, изначально считавшееся благом.

«А знаешь ли ты, что в депрессии люди чаще всего совершают самоубийство, когда “Прозак” начинает действовать и они уже находятся на дороге к выздоровлению? В разгар

депрессии ты совершенно вялый, и тебе неохота даже перерезать себе вены. Ты ходишь или лежишь, будто в схватывающемся бетоне. А вот когда “Прозак” начинает действовать, у тебя появляется достаточно сил, чтобы раздобыть бритву и пойти в ванную. Поэтому те, кто находится на самом дне депрессии, должны принимать “Прозак” в клинике, а безопасней всего, если их еще привязывают ремнями к кровати. Это чтобы они не могли пойти в одиночку в ванную. Однако они вполне способны обмануть бдительность санитаров и пробраться на крышу здания клиники...»\*

Особенно тяжелой оказалась реакция на антидепрессант неокрепшей психики. Когда в США лекарство стали назначать детям (в качестве так называемых «таблеток послушания») и свободно продавать в аптеках, в стране резко выросла детская преступность. Подростки расстреливали учителей, одноклассников и потом кончали с собой. Журналисты *New York Times* выяснили, что все эти тинейджеры «сидели» на «Прозаке».

Статистические анализы, проведенные впоследствии двумя независимыми группами экспертов FDA на основании результатов 295 испытаний 11 антидепрессантов, показали: применение флуоксетина способствовало проявлению агрессии и вдвое увеличивало риск суицида у детей и подростков, в то время как у взрослых этот риск снижался примерно на 30%.

В результате FDA обязало всех производителей антидепрессантов помещать на свою продукцию предупреждение в черной рамке (так называемую «черную метку») о том, что препарат может повышать риск самоубийств у людей моложе 25 лет.

Тогда же было опубликовано исследование, которое указало на связь приема беременными и кормящими женщинами флуоксетина и аналогичных препаратов с психологическими нарушениями у новорожденных.

Кроме того, медики подчеркивали важность длительного лечения в связи с особенностями полувыведения флуоксетина из организма (1–3 суток после однократного

---

\* Януш Вишневский. Одиночество в Сети.

применения и 4–6 суток после достижения равновесной концентрации). Поэтому максимальный клинический эффект препарата может проявиться через несколько недель после начала его приема, но зато и сохраняться он способен продолжительное время после отмены.

Многие пациенты «соскакивали» с терапии, не дожидаясь улучшения, многие в стремлении побыстрее почувствовать улучшение увеличивали дозу, из-за чего вероятность проявления побочных эффектов резко возрастала.

И тем не менее армия поклонников «Прозака» не только не уменьшается, но растет год от года. Это связано с тем, что депрессия становится все более массовым явлением: по данным Всемирной организации здравоохранения, она наблюдается как минимум у 350 млн человек. Эта болезнь — одна из основных причин нетрудоспособности. В Американском центре по контролю и профилактике заболеваний подсчитали, что 9% населения США страдают от депрессии. Количество принимающих психотропные таблетки в Америке за минувшие десять лет удвоилось и достигло 27 млн человек. Среди женщин от 40 до 50 лет каждая четвертая регулярно употребляет антидепрессанты.

А «Прозак», отпраздновавший в прошлом году 25-летие своего выхода на рынок, по-прежнему считается одним из лучших и практически не уступает препаратам нового поколения. Достаточно сказать, что Федеральное управление авиации США (FAA) позволяет проносить этот препарат пилотам на борт корабля.

Медицинскими показаниями для применения флуоксетина/«Прозака» являются, согласно аннотации, депрессии, нервная булимия, обсессивно-компульсивные расстройства (то есть навязчивые мысли и действия).

Флуоксетин одобрен также для лечения посттравматических стрессового и панического расстройств, дисморфобии, дисфорического расстройства. Может использоваться для лечения ожирения, алкогольной зависимости и т. п.

Что интересно: в 2012 году исследователи из Университета Калифорнии, Лос-Анджелес, обнаружили, что флуоксетин и различные другие СИОЗС (селективные

ингибиторы обратного захвата серотонина) могут использоваться в терапии против энтеровирусов, таких как полиомиелит. Это открытие Американское общество микробиологии назвало «серьезным прорывом», поскольку в настоящее время не существует лекарств от этих заболеваний.

Одни говорят о чудесной способности препарата делать робких уверенными, впечатлительных — более стойкими, превращать пессимистов в оптимистов. Другие сомневаются не только в свойствах препарата, но и в безопасности его применения, впрочем, как и антидепрессантов в целом. Третьи говорят о практически наркотической зависимости. Четвертые — о неправильности ухода от действительности с помощью «таблеток счастья». К сожалению, комментарии медиков здесь крайне редки, но продвинутые блогеры всегда советуют лечиться только под наблюдением врача.

Существует солидный перечень фильмов, песен, книг, где так или иначе упоминается это лекарство. Многие из названий нам ничего не говорят (разве что сериал «Доктор Хаус» и фильм «Нация “Прозака”»), но вот одна из цитат показалась примечательной:

«Он читает Бальзака и пьет залпом “Прозак”,  
Это словно рука помощи, приносящая  
удивительное спокойствие».

Вероятно, вот этот поиск волшебного средства от всех проблем и делает антидепрессанты культовыми препаратами. И продолжая размышления о «лице эпохи», осознаешь: если раньше героями были люди действия, то сейчас — рефлексии и неуравновешенности, сомнений и надрыва, тревог и фобий. Если раньше мы рассчитывали на реальную руку помощи, то сейчас ею становится таблетка. Мы одиноки и в Сети, и в толпе. Может быть, поэтому по результатам проведенного в США опроса появление «Прозака» стало одним из самых значительных событий XX века?

## «Тамифлю». Остановить мутацию

Даже сейчас смертность в мире от гриппа достигает 2 млн человек в год — больше, чем от СПИДа. Если вспомнить крупнейшие эпидемии гриппа, становится понятным, почему многие поколения фармацевтов считали своим долгом создание лекарства от гриппа. И лишь в конце XX столетия появилось лекарство на базе действующего вещества осельтамивира, которое смогло эффективно противостоять постоянно мутирующему вирусу гриппа. Щепотка этого порошка до сих пор стоит в несколько раз дороже золота.

История препарата, известного сегодня миру под названием «Тамифлю», началась 14 октября 1992 года. В этот день Норберт Бишофбергер был участником ежегодной Междисциплинарной конференции по антимикробным препаратам и химиотерапии в Лос-Анджелесе. Являясь руководителем отдела исследований и разработок маленькой биотехнологической компании Gilead, расположенной в Фостер-Сити, Калифорния, Бишофбергер был в постоянном поиске идей для новых проектов.

В перерыве между докладами он прогуливался в фойе, где разные исследовательские группы разместили свои стенды с результатами еще не опубликованных исследований. Среди множества отчетов его внимание привлек стенд с результатами опытов, проведенных на животных. Ученые из Университета Монаш в Парквилле (Австралия) обнаружили молекулу, способную останавливать размножение вируса гриппа у мышей. Британский фармацевтический гигант — компания Glaxo Wellcome намеревалась доработать это вещество и выпустить его на рынок под маркой GG 167. Бишофбергер был впечатлен результатами австралийцев, но была какая-то деталь в том отчете, которая до времени ускользала от него, и это не давало ему покоя.

Бишофбергер хорошо представлял себе, насколько огромен потенциал рынка действенного препарата от гриппа.

Только в США, Японии и странах Западной Европы ежегодно гриппом заболевают около 100 млн человек. По статистике, в смертности грипп не уступает СПИДу, и при этом каждые 20 лет в мире вспыхивает новая, особо опасная форма гриппа.

Грипп долгие столетия был врачам не по зубам. Ежегодные вакцинации часто не давали желаемого эффекта, если вакцинные штаммы вируса не совпадали с эпидемическими. Существующие же препараты, которые считались работающими, — амантадин и римантадин — обладали достаточно серьезными побочными эффектами и могли противостоять только одному из двух типов вируса гриппа. Кроме того, вирусы приобретали устойчивость к этим препаратам уже в течение нескольких дней.

Еще одним сложным вопросом, который должны были решить фармацевты в поисках лекарства, — идентификация именно вируса гриппа, симптомы которого очень схожи с симптомами простуды. Ведь именно по этой причине во многих случаях препараты, которые люди принимали при повышенной температуре, насморке, общей ломоте, были вовсе не противогриппозные. Различные порошки, капли, таблетки только устраняли симптомы гриппа или присоединившейся вторичной инфекции. Но это не были средства, действующие на сам вирус. И поскольку у всех этих состояний симптомы схожие и часто развиваются одновременно, даже для врачей представляет трудность отличить грипп от простуды, воспаления верхних дыхательных путей и бронхита.

Но попытки ученых найти эффективное средство от гриппа оставались безуспешными: они просто не знали, как воздействовать на очень изменчивый вирус. Дело в том, что иммунная система человека борется с проникшими в организм вирусами и микробами с помощью специальных клеток, разрушающих их. При первом контакте с микроорганизмом на их образование требуется



время, однако при повторных атаках того же самого возбудителя человек становится невосприимчивым к нему, так как организм уже «знает» этого чужака и имеет информацию, необходимую для выработки соответствующих иммунных клеток. Но с вирусом гриппа это не работало — поверхность вируса гриппа год от года мутировала, и иммунная система человека просто не могла распознать изменившийся вирус. Для фармакологов-исследователей это оказалось самой серьезной проблемой.

В 1983 году австралийские ученые смогли создать пространственную модель одной из молекул вируса гриппа — нейраминидазы. Они проследили, что год от года поверхность молекулы меняется, но остается один неизменный участок — глубокая щель на поверхности молекулы, в которой как раз и проходило растворение сialовой кислоты, что и было частью процесса размножения вируса. Этот участок и оказался ахиллесовой пятой вируса.

Молекула, которую нашли австралийские ученые, как раз способна была закрывать эту щель и тем самым препятствовать дальнейшему размножению вируса. Эта молекула и была в составе того препарата, которые австралийцы испытывали на мышах, а результаты представили на конференции.

В итоге Бишофбергер, еще раз вернувшись к опытам австралийских фармацевтов, пришел к выводу, что молекула GG 167 может стать первым действенным противогриппозным средством. И наконец-то он осознал, что же не давало ему покоя: так как структура молекулы GG 167 не позволяла ей проникать из желудка мыши в кровоток, лекарство не могло быть эффективным, если принимать его перорально. Его нужно было вводить ингаляционно. Бишофбергера это не устраивало: если предоставить пациенту выбор между препаратами, которые нужно или глотать, или вдыхать, люди выберут первое. Он решил, что это и должно стать его целью — создать то, что можно бы было проглотить. Так, спустя небольшой промежуток времени после конференции в штаб-квартире компании Gilead в Фостер-Сити, Калифорния, собралась группа из десяти

ученых, которые начали работу по созданию противогриппозного препарата.

Чтобы такая молекула смогла стать лекарством, она должна удовлетворять целому ряду требований: иметь достаточную силу действия, но при этом помещаться в маленькой таблетке; быть избирательной, чтобы блокировать только нейраминидазу вируса и не влиять на другие молекулы со схожей структурой; не распадаться в организме слишком быстро; быть безопасной.

После того как программисты создали модель наиболее подходящей молекулы, химики в лаборатории приступили к ее синтезу. Таким образом было протестировано более 600 веществ. Лишь 50 из них было решено тестировать на животных. К концу 1995 года на свет появилась молекула, состоящая из 44 атомов, которая удовлетворяла всем требованиям. Ее назвали GS 4071.

После трех лет испытаний на мышах и хорьках молекула начала работать так, как от нее требовалось. Это была усовершенствованная, по сути, новая молекула, которой дали название GS 4104. Несомненно, для больных гриппом мышей и хорьков это была отличная новость. Но ни один ученый не мог поручиться, как поведет себя противогриппозная молекула в организме

человека. Затраты на создание нового препарата от начала разработки вещества до выпуска его на рынок оценивались фармацевтической компанией Gilead в сумму от 0,5 млрд до 1 млрд швейцарских франков.

При этом около 2/3 затрат обычно закладывается на клинические испытания нового препарата на людях. Для дальнейших работ с веществом GS 4104 требовалось серьезное финансирование. Компании Gilead требовался финансовый партнер.

В 1996 году Gilead приступила к переговорам по лицензионному соглашению на разработку GS 4104 с несколькими крупнейшими компаниями, в числе которых была группа

• После трех лет испытаний на мышах и хорь-  
• ках молекула начала работать так, как от нее  
• требовалось. Несомненно, для больных грип-  
• пом мышей и хорьков это была отличная но-  
• вость. Но ни один ученый не мог поручиться,  
• как поведет себя противогриппозная моле-  
• кула в организме человека.  
•

компаний Roche (F. Hoffman–La Roche) со штаб-квартирой в Базеле. Согласно новой корпоративной стратегии, цели Roche были достаточно амбициозные — в течение ближайших десяти лет занять лидирующие позиции на рынке противовирусных препаратов.

Предлагаемый для инвестиций противогриппозный препарат соответствовал этой стратегии как нельзя лучше. Спустя девять месяцев после начала переговоров, 30 сентября 1996 года, компании Roche и Gilead объявили о заключении соглашения: Roche получала лицензию на производство GS 4104, а Gilead — немедленный платеж в размере \$10 млн гарантию получения \$40 млн после достижения промежуточных результатов, а также гарантию получения некоторой доли прибыли в случае успеха.

К этому времени основной конкурент в гонке за право стать первым в борьбе против гриппа — компания Glaxo Wellcome — уже приступила к исследованиям своего препарата GG 167 на людях. И если Roche хотела догнать конкурента, ей было необходимо в самые кратчайшие сроки произвести достаточное количество GS 4104 и начать свои исследования. Достаточно легко появившись на бумаге, вещество GS 4104 было чрезвычайно сложно в производстве. Процесс получения из вещества готового продукта включал 12 этапов.

Вопросы цены и сложности процесса на этом этапе были не важны. Главной была скорость его получения. Проблема была в том, что для клинических исследований GS 4104 требовался килограмм вещества, а для выхода на рынок — тонны. Химики Gilead в качестве сырья использовали хинную кислоту, получающуюся в качестве побочного продукта при извлечении хинина из коры хинного дерева. Однако стало ясно, что во всем мире не наберется столько хинной кислоты, чтобы наладить производство достаточного количества GS 4104. Но и это еще не все. Хинное дерево поставлялось из Центральной Африки, региона, отличающегося политической нестабильностью, что в любой момент могло привести к перебоям в поставках. В этих условиях ученым-фармацевтам удалось разработать но-

вый метод производства вещества с использованием шикимовой кислоты. И хотя ее номинальная цена была значительно выше, новое сырье по своему действию было эффективнее. Кроме того, процесс превращения сырья в готовый продукт GS 4104 проходил всего в 11, а не в 12 стадий. К тому же оказалось, что необходимые количества шикимовой кислоты могут по самым благоприятным условиям поставляться из Китая. Впоследствии для ее производства возможно было использовать генетически модифицированные бактерии. Таким образом снималась проблема зависимости от поставщиков.

В ноябре 1996 года Roche начала подготовку к проведению клинических исследований GS 4104. На хорьках и мышах вещество работало. Следующим объектом экспериментов должен был стать человек. Обычно все три фазы исследований на людях занимают семь лет. Однако, учитывая, что компания Glaxo Wellcome значительно опережала Roche и уже закончила вторую фазу клинических исследований, руководство компании пошло на решительный шаг и запланировало внедрение GS 4104 на 2000 год. Итак, на клинические исследования и получение разрешения на выход на рынок, которое обычно занимает около 12 месяцев, оставалось три года.

Ученым-исследователям удалось справиться и с этой задачей. Основной действующий компонент лекарства, осельтамивира фосфат, конкурентно и избирательно подавляет действие нейраминидазы вирусов — фермента, способствующего размножению и проникновению в здоровые клетки вирусных агентов.

В июне 1998 года были собраны и проанализированы все данные по исследованиям на людях. Препарат показал реальную эффективность: у пациентов, получавших GS 4104, болезнь отступала в течение 36 часов после начала — на 1,5 дня раньше, чем у пациентов, получавших плацебо (хотя эффект плацебо также никто не отменял). Так все требования FDA были выполнены. И в мае 1999 года компания Roche подала заявку в FDA на получение лицензии на противогриппозный препарат GS 4104.

У лекарственного препарата обычно бывает два названия: родовое (непатентованное) название, происходящее от названия действующего вещества, и торговое (фирменное) название, под которым продукт выходит на рынок. Всемирная организация здравоохранения в качестве непатентованного названия GS 4104 утвердила «осельтамивир». В качестве же торгового названия в 1999 году остановились на «Тамифлю».

В сентябре 1999 года, как раз перед наступлением сезона гриппа, «Тамифлю» разрешили применять в Швейцарии. Четыре недели спустя была получена лицензия в США. Почти семь лет прошло с тех пор, как Норберт Бишофбергер из компании Gilead Sciences начал создание препарата против гриппа — достаточно короткий срок, учитывая, что обычно такой процесс занимает от 10 до 15 лет. Как и полагал Бишофбергер, потребность в новом препарате была колоссальной. Только за время сезона гриппа, с декабря 1999 года по март 2000-го, доход от продаж «Тамифлю» составил 100 млн швейцарских франков.

Если говорить о главном конкуренте компании Roche, то Glaxo Wellcome также вывела свой препарат на рынок. Однако ее ингаляционный препарат «Реленза» пользуется меньшим спросом. В первом же сезоне гриппа «Тамифлю» занял 70% рынка. Люди, как оказалось, действительно предпочитают глотать таблетки, а не пользоваться ингаляторами. Бишофбергер оказался прав.

С тех пор «Тамифлю» продолжает лидировать на рынке противогриппозных препаратов. С момента его регистрации в 1999 году по настоящее время было пролечено около 95 млн пациентов, в том числе порядка 30 млн детей, для которых вирус особенно опасен. А годовой объем продаж препарата перевалил за \$1 млрд. Эта цифра не включает в себя стоимость 10,65 млн упаковок «Тамифлю», которые начиная с 2006 года компания Roche безвозмездно передала ВОЗ для отправки препарата в нуждающиеся страны (по усмотрению ВОЗ).

Но при этом произведенных объемов лекарства при полной загрузке мощностей в США и Швейцарии (именно

в этих странах сосредоточено его производство) хватало для лечения пациентов не всегда. Когда в 2009 году стало ясно, что развивается пандемия гриппа А/Н<sub>1</sub>Н<sub>1</sub> и далеко не все нуждающиеся получают лекарство от этого вируса, компания Roche безвозмездно передала лицензии на производство дженерика «Тамифлю» нескольким производителям в Китае, Индии и еще некоторых развивающихся странах.

На российский рынок «Тамифлю» официально поступает из Швейцарии. В России же по правам, предоставленным компанией-производителем Roche в 2011 году, происходит его финальная (упаковочная) стадия производства.

Патент на производство «Тамифлю» у европейских производителей истекает в 2016 году, у американских — в 2017-м. И вполне вероятно, что многие страны, и Россия в том числе, запустят собственное производство осельтамивира. Неизвестно, как будут называться эти препараты в разных странах, но, как считают в компании F. Hoffman — La Roche, в обозримом будущем в фармацевтике вряд ли появится что-то новое и более эффективное, чем осельтамивир. Так ли это, время покажет. Но фактически «Тамифлю» считается сейчас единственным в мире лекарственным препаратом, способным разрушать наиболее тяжелые вирусы гриппа А и В.

## «Эновид».

### Ложь во спасение

В середине XX века на рынок был выведен первый гормональный контрацептив для женщин «Эновид», который предопределил последующую женскую эмансипацию и сексуальную революцию.

На настоящий момент «Эновид» не выпускается уже более 25 лет, и интерес для врачей и фармакологов он представляет в основном исторический, однако исследования механизмов действия гормональных контрацептивов продолжают до сих пор, и ведущие мировые фармацевтические производители постоянно работают над созданием новых противозачаточных препаратов.

Тем паче что суть гормональной контрацепции не изменилась со времен появления «Эновида». Она заключается в применении комбинаций подклассов стероидных гормонов эстрогенов и гестагенов (комбинированных препаратов) или, реже, чистых гестагенов, таких как мини-пили или таблетки, содержащие только прогестерон.

Гормональные контрацептивные средства «обманывают» организм, заставляя работать женскую репродуктивную систему (гипоталамо-гипофизарную систему и яичники) так, как будто женщина беременна. Это обратимо препятствует наступлению настоящей беременности.

Функция яичников находится под гормональным контролем и зависит от функции вышестоящего регулирующего центра — гипоталамо-гипофизарной системы. Эта система также имеет иерархическую организацию: контролирующий центр представляет собой гипоталамус, а гипофиз выполняет связующую функцию между гипоталамусом и яичниками.

Между прочим, гипоталамус при помощи нервных волокон напрямую взаимодействует с различными областями головного мозга. Именно поэтому психоэмоциональное

состояние женщины напрямую влияет на ее репродуктивное здоровье.

Процесс обмена гормонами между основными органами репродуктивной системы протекает следующим образом: клетки центральной нервной системы в составе гипоталамуса продуцируют гонадотропин-рилизинг-гормон, который влияет на гипофиз. Гипофиз синтезирует фолликулостимулирующий гормон (ФСГ). ФСГ стимулирует созревание фолликулов в яичнике. Фолликулы выделяют эстрогены, которые провоцируют гипофиз на синтез лютеинизирующего гормона (ЛГ). Последний, в свою очередь, обеспечивает овуляцию и превращение яйцеклетки во временную гормонотропную железу — в желтое тело. Желтое тело вырабатывает «гормон беременности» — прогестерон.

Наиболее важными среди эндогенных эстрогенов являются эстрадиол, эстрон и эстриол (перечислены в порядке снижения биологической активности).

Вкратце, для наступления овуляции эстрогены должны обеспечить достаточную концентрацию ЛГ, способную преобразовать фолликул в желтое тело. При этом для наступления овуляции концентрация прогестерона должна оставаться низкой. Именно высокое содержание прогестерона в организме женщины во время беременности подавляет все процессы роста фолликулов в яичнике и препятствует наступлению овуляции и, как следствие, второй беременности.

Если зачатия не происходит, желтое тело погибает. Концентрация прогестерона после этого устойчиво снижается, и цикл начинается заново.

Важно отметить, что гормональный фон пациенток, принимающих гормональные контрацептивы, способен благоприятно сказываться на здоровье женщины, предохраняя ее от ряда заболеваний, возникающих при частых колебаниях уровня гонадотропинов и стероидов, — например, от полипов тела матки.

Конечно, и ранее люди знали множество различных способов предотвращения нежелательной беременности, но их эффективность, даже у презерватива, в лучшем случае в сотни раз уступает гормональным препаратам.



Появлению гормональных противозачаточных препаратов предшествовала история развития контрацептивных средств в целом. Стоит признать, что, несмотря на господствующую религию или морально-этические нормы, во все времена людей интересовала возможность избежать нежелательной беременности: для решения этого щепетильного вопроса предки проявляли немалую изобретательность.

В Древнем Египте, например, применяли так называемый химический метод. Археологи нашли описание хлопковых тампонов, пропитанных медом и крокодильим калом. Предполагалось, что экскременты крокодила создавали кислую среду, в которой сперматозоиды погибали, мед же должен был останавливать уцелевших. В Древней Индии, по некоторым данным, тампоны делали из листьев акации с добавлением уже слоновьего кала. Ферментация этих компонентов также приводила к образованию кислой среды и к гибели сперматозоидов.

Некоторые народы имели представление и об оральных методах контрацепции. В древних цивилизациях инков, майя и ацтеков, а также в Греции и Риме женщины пили настои и отвары из корней растений. Гречанки в том числе жевали семена дикой моркови, которые, как было доказано позже, довольно успешно тормозят синтез прогестерона и не позволяют яйцеклетке прикрепиться к стенкам матки.

Скорее всего, знали в древних цивилизациях и о презервативах. Для этой цели разные народы использовали рыбью кожу, кишки и кожу животных. Официально историю этого предмета интимной гигиены принято вести с XVI века, когда кондомы из льна, пропитанные специальными, порой токсичными составами, стали использовать для предупреждения заражения сифилисом. Примерно в то же время «рынок» контрацептивов завоевали изделия из овечьих кишок. Их применение было дорогим удовольствием, доступным только элите.

Ближе к началу XX века взгляды стали свободнее, для изготовления презервативов стали применять новые материалы, например резину, их производство было

поставлено на конвейер, а цена существенно понизилась. Проблему контрацепции, в широком смысле слова, кондомы, однако, не решили.

Несмотря на зарождавшиеся феминистические движения, патриархальный уклад оставался нормой в большинстве стран и накладывал свой отпечаток на отношения между мужчиной и женщиной. Особенно это касалось малообразованных и малообеспеченных слоев населения. Забота о последствиях интимных отношений по умолчанию перекладывалась на плечи «слабой» половины человечества, и наступление незапланированной беременности было проблемой именно женской. Самым надежным способом «контрацепции» оставался аборт.

В таких реалиях формировались взгляды и устремления молодой Маргарет Сэнгер, американской активистки и основательницы Американской лиги контроля над рождаемостью. В начале 1910-х годов Сэнгер работала медсестрой и была свидетельницей моральных и физических страданий огромного количества женщин, прошедших через аборт (часто не один). Пример собственной матери, умершей в 45 лет и бывшей беременной за свою жизнь около 20 раз, также оказал значительное влияние на мировоззрение Сэнгер.

Маргарет Сэнгер старалась максимально полно изучить вопрос контрацепции, в том числе таких ее способов, которыми женщины могли пользоваться самостоятельно, независимо от партнера. Однажды в конце 1940-х годов поиски привели ее к исследованиям в области гормональной терапии.

Впервые люди заметили, что созревание фолликулов прекращается во время беременности, во второй половине XIX века. В 1919 году австрийскому физиологу Людвигу Хаберландту, ныне известному как «отец» гормональной терапии, пришла в голову идея о возможности применения женщинами гормонов, предотвращающих наступление беременности.

В 1920-х годах Хаберландт провел ряд опытов: он пересаживал ткани яичников беременных животных небе-

ременным самкам того же вида, что приводило к их временной стерильности. Совместно с венгерской фармацевтической компанией Gedeon Richter в 1930 году Хаберландт разработал и начал клинические испытания гормонального препарата «Инфекундин».

На рынок, однако, контрацептиву попасть было не суждено: предназначение препарата противоречило моральным, этическим и религиозным устоям того времени. В своей книге «Гормональная стерилизация женского организма» (*Die hormonale Sterilisierung des weiblichen Organismus*) Людвиг Хаберландт отмечал, что гормональное предупреждение нежелательной беременности у женщин сможет способствовать построению лучшего общества, а возможность контролировать деторождение — «один из величайших триумфов человечества».

Идеи Хаберландта приняты не были, за них он поплатился научной карьерой и в скором времени, в 1932 году, умер от сердечного приступа.

Однако не только Хаберландта занимали потенциальные возможности применения половых гормонов. Примерно в то же время, когда Хаберландт проводил свои опыты по пересадке тканей яичников, руководитель научно-исследовательского отдела химико-фармацевтической немецкой фирмы Schering Corporation Вальтер Шоллер задался целью провести исследование химической структуры женских половых гормонов. По рекомендации он обратился к физиологу Гёттингенского университета Адольфу Фридриху Бутенандту.

Фармкомпания предоставила ученому концентрированные экстракты биологически активного гормонального вещества, полученного из мочи беременных женщин, и выделила средства на исследования. К 1929 году Бутенандт получил из вещества женский половой гормон эстрон в чистой кристаллической форме.

Не отставали от европейских коллег и в США. Примерно в то же время независимо от Бутенандта эстрон в кристаллическом виде синтезировал выдающийся американский биохимик Эдуард Адельберт Дойзи.

В 1931 году Бутенандт смог выделить второй гормон — эстриол, после чего приступил к анализу точной химической структуры полученных эстрогенных гормонов. Спустя год исследований с помощью спектрографического и химического анализов Бутенандт и его коллеги доказали стероидную структуру эстрогенов.

К 1934 году немецкий ученый смог получить в кристаллическом виде и прогестерон, параллельно доказав его блокирующее действие на овуляцию. Через пять лет Бутенандт синтезировал прогестерон из его исходного вещества — холестерина. Так как ученый не ставил своей целью (по крайней мере, официально) разработку гормональных препаратов для контрацепции, он избежал судьбы своего коллеги Хамберландта, а в 1939 году даже получил Нобелевскую премию по химии.

Эдуард Дойзи также продолжал заниматься вопросами половых гормонов и к 1936 году выделил из свиных яичников основной и наиболее активный эстроген — эстрадиол.

И Бутенандт, и Дойзи занимались получением натуральных гормонов из биологической субстанции. Их себестоимость была очень высокой, и вопрос о введении гормонов в медицинскую практику не поднимался.

Первый синтетический прогестерон (прогестин) был синтезирован американским химиком австро-венгерского происхождения Карлом Джерасси только в 1951 году и назван норэтиндроном.

Независимо от него в 1953 году американский химик Фрэнк Колтон синтезировал прогестин норэтинодрел.

Вот на этот самый прогестин обратили внимание Грегори Пинкус и Маргарет Сэнгер, которые к тому моменту уже начали разработку гормонального контрацептива.

На этот раз политическая обстановка благоприятствовала новаторам. Серьезной проблемой в США была бедность, и в качестве средства борьбы с ней был выбран контроль за рождаемостью. Основные средства на исследования предоставила богатая бездетная вдова и суфражистка Кэтрин Маккормик. Будучи биологом по обра-

зованию, Маккормик субсидировала многие исследования по эндокринологии.

Пинкус не был новичком в вопросе гормональной контрацепции. В начале 1930-х годов интерес к этой теме стоил ему должности доцента в Гарвардском университете. Однако Грегори Пинкус не бросил начатое и к 1944 году основал Вустерский фонд экспериментальной биологии (г. Вустер, штат Массачусетс) со своим коллегой и единомышленником физиологом Хадсоном Хогландом. В марте 1945 года Грегори Пинкус пригласил для работы в Фонде биолога китайского происхождения Мин Чу Чанга.

Разработку препарата возглавили Грегори Пинкус и Хадсон Хогланд, позже к ним присоединился и Мин Чу Чанг. Исследования проводились в Университете Кларка в Вустере. На V Международной конференции по планированию семьи в 1955 году Пинкус объявил, что прогестины норэтинодрел и норэтиндрон имеют наибольший потенциал для развития гормональной контрацепции. Также Пинкус и его коллеги обнаружили, что одновременное использование в одной таблетке и прогестерона, и эстрогенов значительно увеличивает их эффективность в подавлении овуляции.

В 1955 году американский акушер и гинеколог Джон Рок провел клинические исследования препарата (в качестве прогестина уже был выбран норэтинодрел) в бесплатном женском госпитале в Бостоне. В 1957 году более масштабные испытания «Эновида» в Пуэрто-Рико провела доктор Эдрис Райс-Рей.

Препарат сгущал цервикальную слизь, что затрудняло прохождение сперматозоидов по маточной трубе, подавлял формирование фолликулов в яичниках, препятствовал овуляции и, наконец, влиял на слизистую матки таким образом, что оплодотворенной яйцеклетке не удавалось к ней прикрепиться.

Способность «Эновида» предотвращать беременность была доказана, однако в 1957 году препарат был зарегистрирован как средство для лечения нарушений менструального цикла. Тем временем американки, которым был

прописан «Эновид», очень быстро обнаружили его «побочный эффект» и стали использовать его именно как средство контрацепции.

Наконец в 1960 году FDA одобрила использование препарата для предотвращения беременности.

Конечно, «Эновид» обладал немалым количеством побочных эффектов, в том числе мог провоцировать тромбоз и прорывные кровотечения. Решением этих проблем предстояло заняться разработчикам и производителям следующих поколений средств гормональной контрацепции.

Этой целью — уменьшением побочных эффектов — обусловлена непрекращающаяся

тенденция к разработке препаратов с меньшими дозами эстрогенов и гестагенов. В последние годы учение о гормональной контрацепции обогатилось новыми данными, появились новые гестагены. Все активней препараты применяют не только для предотвращения нежелательной беременности, но и для лечения синдрома поликистозных яичников, нарушений менструального цикла и даже некоторых кожных заболеваний.

• Препарат сгущал цервикальную слизь, что  
• затрудняло прохождение сперматозоидов  
• по маточной трубе, подавлял формирование  
• фолликулов в яичниках, препятствовал ову-  
• ляции, и, наконец, влиял на слизистую мат-  
• ки таким образом, что оплодотворенной яй-  
• цеклетке не удавалось к ней прикрепиться. •

## Эфир. Сонное царство

• **В**ыключая сознание, общая анестезия защи-  
• щает пациента не только от боли и стресса. •  
• Благодаря наркозу все ответные биохимические •  
• реакции организма на боль замедляются, мышцы •  
• больного расслабляются, позволяя хирургу мак- •  
• симально эффективно провести операцию. Пер- •  
• вым веществом, обладающим такими способно- •  
• стями, стал эфир. Совершив революцию в меди- •  
• цине, в дальнейшем он уступил свое место более •  
• современным препаратам. •

Хоть и существует шутка, что с помощью общего наркоза врач во время операции избавляет себя от советов больного, и медики, и пациенты прекрасно понимают: развитие хирургии вряд ли было бы возможно без его появления.

«У меня есть задача в этом мире. Придет время, моя дорогая, когда я изгоню боль из вселенной», — заявил однажды американский зубной врач Уильям Мортон своей жене. Звучит, пожалуй, слишком пафосно. Разумеется, ведь сегодняшняя хирургия победила боль — в распоряжении медиков богатый выбор соответствующих средств. Под воздействием наркоза на время затормаживается работа разных отделов головного и спинного мозга, регулирующих работу систем организма. Это необходимо, чтобы предотвратить реакцию организма на вторжение, боль. Для него боль — сигнал опасности, который сообщает о сильных раздражениях, несущих разрушительный характер и даже грозящих смертью. Как только сигнал опасности воспринят корой головного мозга, в действие приводятся механизмы ликвидации источника болевого раздражения и восстановления необходимых реакций в организме.

«Искусственно усыпляя больного, хирурги выключают свет во всем доме, что дает им возможность проникнуть в квартиру или даже комнату, не рискуя вызвать протест

со стороны бдительного хозяина», — так поясняет действие наркоза один из главных идеологов советской медицины, врач и физиолог Григорий Кассиль.

Операции начали делать еще в древности (тогда примерно 70% из них заканчивались смертью пациента из-за сильной боли), и борьба с болью на протяжении веков была одной из сложнейших задач. Первым средством, с помощью которого больного для потери чувствительности оглушали, стала деревянная киянка. Ею пользовались египтяне, первыми освоившие сложные операции вроде удаления аппендицита. В Средние века для тех же целей применяли тяжелый деревянный молоток. Были в истории медицины и такие методы анестезии, как сдавливание сосудов шеи, кровопускание до состояния глубокого обморока, сдавливание пациенту сонных артерий.

Единственное, чем могли в течение тысячелетий помочь своим больным врачеватели, — работать как можно быстрее. Истории известно, что некоторые из военных медиков умудрялись проводить ампутации конечностей за десять секунд. Хирург Наполеона Доминик Ларе за ночь после Бородинского сражения произвел 200 ампутаций. Великий русский хирург Николай Иванович Пирогов ампутировал бедро за три минуты, делал мастэктомию за полторы.

Были и попытки использовать в качестве анестезии отвары из трав. В начале нашей эры китайский хирург Хуа-То У давал пациентам напиток «Ма фу тан», благодаря которому они переставали чувствовать боль и даже теряли сознание. Позднее медики успешно применяли для операций средства, включающие опий, белену, цикуту, семена латука, сок смоковницы и некоторые другие компоненты, а также смеси белладонны, гиосциамин и аконитина. Напиток, который поднесли распятому на кресте Иисусу, названный переводчиками синодального перевода Библии уксусом, на самом деле был дурманящей настойкой на травах, которую специально приготавливали еврейские женщины, чтобы снять жуткую боль и облегчить мучительные страдания распятых.



Настоящий переворот в истории медицины произошел в середине XIX века, когда были провозглашены столь полезные в хирургии наркотические свойства эфира. Однако открыт сам эфир был значительно раньше. Еще в XVI веке немецкий ботаник и аптекарь Валериус Кордус путем перегонки смеси серной кислоты с винным спиртом получил вещество, которое назвал серным эфиром. Однако лишь спустя два века его соотечественник врач Фридрих Гофман изобрел успокаивающие капли на основе смеси эфира со спиртом, и только в 1818 году британский ученый Майкл Фарадей случайно открыл новые — наркотические — свойства вещества: проводя исследования с парами эфира, он потерял сознание. Работы Фарадея на эту тему, равно как и предложения о перспективах применения эфира в качестве наркоза, направленные в Парижскую академию наук его коллегой Генри Хикманом, официальная медицина не приняла во внимание — для обезболивания тогда активно использовался опиум, хотя медики признавали, что его анестезирующее действие явно недостаточно и несоизмеримо с его высокой токсичностью.

Тем не менее есть информация, что в 1842 году американец Кроуфорд Лонг провел первую операцию под эфирным наркозом — удалил опухоль затылка и даже использовал эфир для амбулаторных операций еще годом раньше. В течение нескольких лет он накапливал наблюдения, не сообщая о них медицинской общественности, и опубликовал свои материалы только после 1846 года.

Исследователи в разных странах двигались в одном направлении. В газете «Русский инвалид» за 1844 год была опубликована статья одного из самых известных хирургов России XIX века, видного общественного деятеля, Якова Алексеевича Чистовича «Об ампутации бедра при посредстве серного эфира».

Как бы там ни было, своей популярностью эфир обязан не ученому и не профессиональному хирургу, а представителю примитивной и отсталой в первой половине XIX века профессии — дантисту Уильяму Мортону. В отличие от своих коллег, которые смирились с тем, что от них в основном

требовалось лишь умение «выдергивать» зубы, он стремился овладеть умениями, которые принесли бы ему имя и деньги. За \$500 Мортон купил идею изготовления протеза со вставными зубами. Пожалуй, не стоит объяснять, почему по его объявлению в газете об уникальной услуге протезирования зубов обращались толпы клиентов. Однако

этот поток очень быстро иссяк: установка протеза требовала болезненной подготовки – удаления не подлежащих лечению зубов. Его партнер по совместному зубоврачебному предприятию в Бостоне Гораций Хорас

Уэллс отказался от проекта. Мортон же мучился в поисках средства, которое позволило бы безболезненно проводить необходимые процедуры. У него был очень сильный мотив личного характера – желание жениться на своей избраннице. Родители невесты возражали против их брака, поскольку смотрели на жениха как на «бедного молодого человека с непривлекательной профессией».

Идея внимательнее присмотреться к свойствам эфира как наркотика пришла к Мортону после знакомства с преподавателем Гарвардской медицинской школы доктором Чарльзом Джексоном, в квартире которого он некоторое время проживал, будучи студентом. Джексон много рассказывал об эфире, в частности о его способности ввести человека в состояние некоего опьянения. Молодой врач не сразу решился на эксперимент над самим собой: в первый раз вылив немного эфира на носовой платок и вдохнув его пары, он испытал лишь головную боль. Дальше Мортон проводил опыты на своих собаках. Он оборудовал простейшее приспособление для наркоза – в непромокаемый мешок наливали эфир, а затем засовывали туда голову подопытной собаки, которую хотели усыпить. Однажды во время эксперимента собака вырвалась, эфир вылился, Мортон стал вытирать салфеткой жидкость... и потерял сознание. «Очнувшись, я почувствовал себя словно

Своей популярностью эфир обязан не учено-  
му и не профессиональному хирургу, а пред-  
ставителю примитивной и отсталой в первой  
половине XIX века профессии — дантисту  
Уильяму Мортону, который стремился ов-  
ладеть умениями, которые принесли бы ему  
имя и деньги.

в сказочном мире. Все части тела будто онемели. Я отрекся бы от мира, если бы кто пришел в эту минуту и разбудил меня», — так он описывал свое состояние.

Уильям Мортон разработал испаритель эфира (бутыль с гибкой трубкой). 30 сентября 1846 года к нему обратился пациент — молодой музыкант Эбен Фрост. Малый коренной зуб с его согласия ему совершенно безболезненно удалили под воздействием эфира. В тот же вечер молодой дантист уже был в редакции бостонского издания *Daily Journal* — в утреннем выпуске была напечатана заметка об этом удачном случае. Немедля Мортон обратился и в бюро патентов. Уже на следующий день, 1 октября, он применял эфирный наркоз в своем кабинете. Разумеется, жаловаться на перебои с клиентурой ему уже не приходилось.

Весть об успешном опыте долетела до известного хирурга, главного врача бостонского госпиталя Джона Уоррена, который предложил Мортону ассистировать ему во время операции. Молодой изобретатель решил усовершенствовать свой ингалятор — ко дню операции ему изготовили аппарат с клапанами, препятствующими выдыханию эфирных паров, по схеме известного бостонского натуралиста, доктора Огастеса Эддисона Гулда. 16 октября 1846 года в операционном амфитеатре Массачусетской общей больницы при большом скоплении зрителей Вильям Мортон ассистировал в операции, которую делали 20-летнему молодому человеку. Когда больной погрузился в глубокий сон, доктор Уоррен в непривычной в таких случаях для медиков тишине удалил опухоль на его шее. Через несколько минут после ее окончания пациент пришел в себя под овацией зрителей.

Открытие применения эфира в качестве наркоза, конечно же, означало солидные дивиденды для изобретателя. Это понимали и Мортон, и Чарльз Джексон, узнавший последние новости и видевший немалую собственную заслугу в успехе своего ученика. После продолжительных переговоров, заплатив отступные Джексону, Мортон получил патент. Однако надежды этих людей на обеспеченное

будущее не сбылись: после восьми лет борьбы они вынуждены были отказаться от дальнейших попыток выиграть дело в Сенате и овладеть \$100 000 премии за открытие эфира. Джексон закончил свои дни в психиатрической лечебнице, Мортон разорился на судах и умер в полной нищете, не дожив до 49 лет.

Первая известная эфирная анестезия в Европе была проведена во Франции, затем в Англии. В декабре 1846 года шотландский хирург Роберт Листон первым в Европе применил эфирный наркоз для обезболивания серьезной и объемной операции — ампутации бедра. Через несколько месяцев после сообщения об этом случае эфирный наркоз перестал быть привилегией избранных хирургических учреждений и стал применяться массово.

В России первую операцию под эфирным наркозом 7 февраля 1847 года провел известный хирург Федор Иванович Иноземцев. Эфир раскрывал всё новые возможности как анестетик. Как и все новое, не до конца изученное, пережив пик популярности, эфир испытал и трудные времена. Во многих странах Европы были созданы комиссии по изучению эфирного наркоза и техники его проведения, ряд ученых указывали в своих работах, что применение паров эфира при операциях противопоказано детям. Появилась и первая статистика серьезных осложнений при использовавшейся в то время методике наркотизации детей эфиром. Последствия не заставили себя ждать — в Польше было запрещено применение эфирного наркоза у детей в возрасте до 12 лет.

В 1847 году эдинбургский акушер Джеймс Симпсон открыл наркотические свойства хлороформа. Хлороформ на многие годы стал основным анестетиком, потеснив диэтиловый эфир. Однако его судьба не избежала тех же перипетий: постепенно росла статистика сообщений о побочных эффектах, связанных с его применением, — аритмиях и поражениях печени. Многие практикующие врачи отказывались от хлороформа, отдавая предпочтение эфиру.

Статистики о том, скольким раненым на полях сражений медики смогли спасти жизнь под эфирным наркозом,

нет. Его роль в военной медицине неоценима. В России первым применить эфирный наркоз в военных условиях, непосредственно на поле сражения, решил великий русский хирург и анатом, естествоиспытатель и педагог, член-корреспондент Санкт-Петербургской академии наук Николай Иванович Пирогов. На Кавказе он специально оперировал в присутствии других раненых, чтобы убедить их в безболезненности процедуры. Всего Пирогов провел около 10 000 операций под эфирным наркозом.

Вообще в начале Первой мировой войны (1917–1918) у военных медиков эфир не пользовался большой популярностью из-за способности вызывать некоторые осложнения: пневмонию и др. Также практика показала, что при ранениях в грудь этот вид наркоза может привести к внутреннему кровотечению. Эфир раздражал слизистые оболочки, медленно насыщал организм — на введение раненого в состояние наркоза требовалось не менее 15–20 минут, что очень неудобно при многочисленности раненых, нуждающихся в срочной помощи. Все это время около раненого, помимо медсестры, должен был находиться санитар или вторая медсестра, чтобы удержать его при возбуждении (это один из этапов вхождения в состояние наркоза). Более того, эфир обладает высокой воспламеняемостью и летучестью. Поскольку войны могли вестись не только в северных, но и южных широтах, эти свойства вызывали у медиков того времени особые опасения.

Во всех армиях широкое применение получил хлороформный наркоз. Однако постепенно выяснилось, что и он не универсален. И тогда был найден компромисс. Эфир стал составляющей многокомпонентного наркоза: смеси эфира и хлороформа или эфира, хлороформа и хлорэтила. В Советско-финскую войну (ноябрь 1939 года — март 1940 года) этот вид наркоза занял ведущее место. Хирурги охотно применяли его из-за малой токсичности и терапевтической широты. Практика показала, что опасность взрывов и воспламенений паров эфира слишком преувеличена: даже при освещении керосиновыми лампами и свечами не было зарегистрировано ни одного несчастного случая.

Более того, врачи и средний медицинский персонал в предшествовавшие годы накапливали в основном опыт применения эфирного наркоза. Эфир применялся и для безболезненных перевязок.

Самым распространенным видом анестезии он остался и во время Великой Отечественной войны. Такую анестезию проводили самым примитивным образом, пользуясь маской Эсмарха и флаконом эфира, из которого сам эфир накапывали на маску через марлевый фитилек. Хорошие результаты, полученные в годы Второй мировой войны, способствовали сохранению его популярности в течение длительного периода среди военных анестезиологов, несмотря на очевидные недостатки.

Даже после внедрения в практику других ингаляционных анестетиков (этилхлорид, этилен, дивиниловый эфир, циклопропан, трихлорэтилен и флуороксен), эфир оставался наиболее распространенным ингаляционным анестетиком до начала 1960-х годов. Эфир на самом деле стал изобретением из разряда фантастических для своего времени.

# Часть III

## В каждом доме

### Big Pharma

· **В**ig Pharma — так принято обозначать около по- ·  
· лусотни мировых фармацевтических и био- ·  
· фармацевтических компаний, определяющих ос- ·  
· новные количественные и качественные параме- ·  
· тры мирового лекарственного рынка, присутствие ·  
· которого отмечено тотально и повсеместно, в ка- ·  
· ждой стране, городе и доме на планете. ·

Оборот фармрынка в 2013 году оценивается около \$1 трлн! Объем мирового лекарственного рынка к 2016 году предположительно достигнет \$1200 млрд (в 2011 году — \$956 млрд).

Согласно прогнозам, Северная и Южная Америка, Европа и Япония будут продолжать потреблять до 85% общего объема мировой фармацевтической продукции и в XXI веке.

На топ-10 (Pfizer — \$47,404 млрд, Novartis — \$45,418 млрд, Merck — \$41,143 млрд, Sanofi — \$38,370 млрд, Roche — \$37,542 млрд, GlaxoSmithKline — \$33,107 млрд, AstraZeneca — \$27,064 млрд, Johnson&Johnson — \$23,491 млрд, Abbott — \$23,119 млрд, Eli Lilly — \$18,509 млрд) мировых фармкомпаний из списка Big Farma приходится около трети мирового лекарственного рынка (в объемах продаж в 2012 году). Причем около \$60 млрд фармкомпания из топ-10 проинвестировали за тот же год в R&D, т. е. исследования и разработки (собственно, на создание новых препаратов).

В среднем на разработку одного лекарственного препарата требуется сейчас \$1,38 млрд в сравнении со \$138 млн в 1975 году.

Всего же инвестиции в R&D в фармацевтической мировой отрасли составили более \$120 млрд в год, что в пять

раз превысило аналогичные инвестиции в аэрокосмической и оборонной промышленности, в 4,5 раза — в химической промышленности, в 2,5 раза — в ИТ-отрасли. В 2011 году ровно половина из десяти ведущих мировых компаний, занятых научно-исследовательскими разработками в различных областях, являлись фармацевтическими.

Много, конечно, но на продвижение, маркетинг своей продукции мировые фармкомпании потратили в примерно в два раза больше! Можно предположить, что и акционеры не были обижены. То есть, может быть, пора увеличить вложения в исследования и разработки. Например, какая-то лихорадка Эбола поставила на уши все мировое сообщество.

## Сколько стоят год, два, три дополнительной жизни?

С 1900 года средняя продолжительность жизни в мире выросла с 48 до 78 лет именно благодаря развитию медицины в целом и фармацевтики в частности. Чем и для чего живет фармацевтика и лекарственная отрасль сегодня? Важно это понимать, поскольку на сегодняшний день лекарственная терапия остается основным средством в лечении человека.

Фармацевтика — очень древняя наука, изучающая влияние тех или иных веществ на заболевания, их способность лечить или снимать симптомы и боль. Основным предметом, центром фармацевтики был и остается человек, его здоровье и благополучие. Развитие социальных и медицинских программ, интенсивно начавшееся после Второй мировой войны, дало многое населению планеты с точки зрения продолжительности и качества жизни. Многие смертельные заболевания сейчас успешно лечатся или



переходят в разряд хронических, с которыми можно жить, и жить вполне комфортно. Ранее, до развития фармацевтики, это было совсем не так. К тому же подчеркнем, что это не просто более длинная, но и значительно более комфортная и полноценная жизнь. И действительно, существуют лекарства, спасшие сотни тысяч жизней, поистине великие лекарства.

Сегодня медицинская и фармацевтическая отрасль имеет несколько мировых центров. Признанный лидер по количеству производимых препаратов — США. Доля лекарств на мировом рынке, произведенных американскими компаниями, составляет 38%. Они же выпускают на рынок самое большое количество инновационных продуктов. В прошлом году их было 65. Следующие в списках — Европа и Япония. В Европе пальма первенства принадлежит Германии, хотя крупнейший инвестор в сферу исследований и разработок — Швейцария.

Медицинская и фармацевтическая отрасль регулируется большим количеством международных, национальных и даже региональных стандартов, учитывающих возможности и потребности данного региона. Кстати, среди других показателей развитости медицинской отрасли можно рассматривать и такие показатели, как процент вложений в здравоохранение от общего объема ВВП, развитость инфраструктуры и т.д. И затраты на препараты не превышают 10–15% от общих затрат.

Фармацевтика как индустрия — одна из самых инновационных отраслей. Ежегодно 20% мировых инновационных разработок и пятерка из топ-10 инновационных компаний — фармацевтические. За каждым препаратом стоят годы упорного труда ученых, медиков и впечатляющие бюджеты. Это тот экономический груз, который несет индустрия. Огромные инвестиции — к тому же еще и долгосрочные! С точки зрения акционеров и инвесторов это очень рискованно, поэтому именно область исследований и разработок страдает в первую очередь в условиях экономической нестабильности, когда идет срочная оптимизация бизнеса. Хотя в долгосрочной перспективе именно

новые разработки — тот двигатель, который вращает весь огромный механизм фармацевтики. И, кстати, с каждым годом все меньше инновационных продуктов выходит на рынки.

Помимо разработок новых препаратов многие фарм-компании вкладывают средства в академические исследования — изучая предмет, заболевания. В долгосрочной перспективе на основе этих исследований могут быть разработаны новые методы и подходы к их лечению. Но это совсем уж долгосрочная перспектива. Даже по сравнению с 15–20 годами, уходящими в среднем на цикл разработки и вывода на рынок препарата. Конечно, все стараются найти способ, как это делать более эффективно. Но пока все остается, как было, и те, кто разрабатывает и выводит «в жизнь» инновационные препараты, берут на себя этот экономический груз и риски, связанные с этим.

Если говорить о персонифицированной медицине, ее развитию — это следствие того, что разработки становятся все более сложными. Почему так? Сейчас фармацевтика как наука шагнула далеко вперед, и для создания препарата, востребованного на рынке, нужно, чтобы он имел доказанные преимущества перед уже существующей терапией. Иначе он не будет одобрен для использования. То есть это должна быть серьезная инновация. Часто препараты отсеиваются на начальных этапах как раз по причине того, что они не имеют преимуществ перед установившимися терапевтическими стандартами.

Поэтому мы как общество задаем себе вопросы, что такое инновация и сколько она стоит. Сколько стоит увеличение качества и продолжительности жизни? Здесь хороший пример — онкология. Традиционно мы надеемся, что сможем вылечить пациента. В случае с онкобольными понятно, что шансы на это меньше, чем при других заболеваниях. Стоит ли тратить большие деньги на лечение? Но как насчет того, чтобы человек, принимающий лечение, имел возможность жить полноценно?!

Сколько стоят год, два, три дополнительной жизни чьего-то отца, бабушки, сына? Это очень сложный вопрос,

ответ на который лежит далеко за рамками фармацевтики и экономики.

Здравоохранение — процесс, требующий участия самых разных профессионалов — медиков, чиновников, экспертов и самих пациентов в том числе. Никто в одиночку это «не потянет». Качество медицинской помощи — дело общее,

только такой подход сделает медицину доступной. А еще все участники процесса должны действовать как настоящая команда — скоординированно. Все мы в этом процессе обречены на сотрудничество друг с другом. Например, когда мы платим налоги, мы помогаем государству заботиться о здоровье граждан, нуждающихся

· Сколько стоит увеличение качества и про-  
· должительности жизни? Традиционно мы  
· надеемся, что сможем вылечить пациента.  
· В случае с онкобольшими понятно, что шан-  
· сы на это меньше, чем при других заболе-  
· ваниях. Стоит ли тратить большие деньги  
· на лечение? Но как насчет того, чтобы чело-  
· век, принимающий лечение, имел возмож-  
· ность жить полноценно?

в помощи. В то же время ценообразование и вывод на рынок инноваций — дело фармацевтической компании. Конечно, разрыв в доходах граждан отражается на их возможностях в получении качественной и доступной медицинской помощи. И на многих других возможностях в том числе. Поэтому вопрос доступности качественного и необходимого лечения, в том числе персонифицированного, тоже должен решаться на многих уровнях и в разных ведомствах. То, что сейчас это сделать удастся не всегда, — не повод перестать разрабатывать и выводить на рынок такие препараты. Тем более что сейчас частная страховая медицина развивается, и за счет этого расширяются возможности доступа пациентов к инновационным технологиям в медицине.

Каждая компания, которая работает в системе здравоохранения, заинтересована как можно быстрее выводить на рынок новые препараты. Это имеет и экономическую подоплеку — компании соревнуются между собой, кто первым выведет на рынок новинку. Особенно в тех областях, где еще нет достойных, современных методов лечения. Да и после того, как в препарат вложено столько денег и времени, нецелесообразно зачем-то «держат» готовый продукт.

Но не надо забывать, что здравоохранение — это процесс. Поэтому даже самые прекрасные препараты в руках неопытного врача или безответственного пациента, забывающего принимать их регулярно, будут менее эффективны. Кстати, надо отметить, что в последние годы все чаще пациенты активно участвуют в своем лечении — приходят к врачам уже подготовленными, со списком вопросов или даже препаратов. В наше время они внимательно изучают вопросы, связанные со здоровьем, а информация на эти темы стала более доступной. Так что тут все зависит не только от фармацевтической индустрии. Если говорить о финансовых отчетах, фармацевтические компании, как и все остальные, являются экономическими субъектами. От того, насколько они стабильны и успешны, зависит, смогут ли они и в дальнейшем осуществлять свою деятельность — производить, разрабатывать, выводить на рынок препараты.

Здравоохранение сегодня — одна из самых болезненных и в то же время злободневных тем. Поэтому все мы заинтересованы в том, чтобы оно развивалось, укреплялось и становилось все более гуманным, способным вовремя помочь и предотвратить беду. Да, сотрудники фармкомпаний работают ради денег и за деньги, но они прежде всего люди — и это главное в их работе: они работают для людей. Это не пафос, а наши будни, как и стремление к тому, чтобы препараты, которые производят фармкомпании, помогали, спасали, дарили надежду. Именно так работали основатели компаний-долгожителей, именно это позволяет им оставаться неуязвимыми в самые сложные времена. Вера в то, что работа, которой они посвятили свою жизнь, — это важнейшее занятие, меняет этот мир к лучшему.

И дело, конечно, не только в прибыли, хотя без нее не будет инноваций, то есть новых и, возможно, великих лекарств; самое главное — это число излеченных или спасенных людей.

## Глоссарий

### люди

Абель, Джон	Ваксман, Зельман
Авиценна (Ибн Сина)	Вармус, Харолд
Аганян, Патрику	Верн, Жюль
Айзекс, Алик	Вёлер, Фридрих
Айхенгрюн, Артур	Витцак, Тим
Аннерстам, Свант	Вонг, Дэвид
Анреп, Василий	
Аренс, Йозеф	Вудалл, Джон
Аррениус, Свант	Габриельсон, Бёрье
Ашенбрандт, Теодор	Гамалей, Николай
Байер, Фридрих	Гарден, Мом
Бантинг, Фредерик	Гашек, Ярослав
Беккет, Арнольд	Геддл, Дэвид
Белинский, Виссарион	Геринг, Константин
Бест, Чарльз	Германс, Берт
Бетсон, Джордж	Герхардт, Шарль
Бир, Август	Гесс, Альфред
Бишоп, Кэтрин	Гиппократ
Бишоп, Майкл	Гог, Ван
Бишофбергер, Норберт	Гогенгейм, Филипп
Бланарик, Иван	Гофман Фридрих
Бобон, Жан	Дам, Хенрик
Брендштрем, Арн	Делей, Жан
Бьёрн, Хильдинг	Демик, Пьер
Бутенандт, Адольф	Джексон, Чарльз
Бюхнер, Иоганн	Дженнер, Эдвард
Вайгль, Рудольф	Джести, Бенджамин
Вайнберг, Роберт	Джордан, Вирждил

Диври, Поль  
Добролюбов, Николай  
Догель, Иван  
Дойзи, Эдуард  
Дорп, Давид  
Драммонд, Джек  
Друкер, Брайн  
Дуйсберг, Карл  
Дэвис, Маргарет  
Екатерина II  
Ермольева, Зинаида  
Жданов, Виктор  
Жильбер, Вальтер  
Зальцер, Гарри  
Зейфман, Вил  
Зинин, Николай  
Золя, Эмиль  
Зульцер, Георг  
Ибсен, Генрих  
Игнарро, Луис  
Ильф, Илья  
Имянитов, Евгений  
Иноземцев, Федор  
Ислер Отто  
Исса, Ольга  
Каррер, Пауль  
Карузо, Энрико  
Кассиль, Григорий  
Качугин, Анатолий  
Кафка, Франц  
Келер, Джордж  
Кенделл, Эдвард  
Кеннеди, Джон  
Кирш, Ирвинг  
Коллер, Карл  
Коллип, Джеймс  
Колтон, Фрэнк  
Корбет, Рут

Кордус, Валериус  
Кох, Роберт  
Кроуфут-Ходжкинс, Дороти  
Крэйвен, Лоуренс  
Лайдон, Николас  
Лангерганс, Пауль  
Ларе, Доминик  
Леру, Анри  
Ли, Вивьен  
Линд, Джеймс  
Линденманн, Жан  
Листер, Джозеф  
Ловиг, Карл  
Ломедико, Петр  
Лонг, Кроуфорд  
Лофгрэн, Нильс  
Людквист, Бенгт  
Лундквист, Бенгт  
Лунин, Николай  
Лурье, Макс  
Макколлум, Элмер  
МакКормик, Кэтрин  
Маклеод, Джон  
Марков (Оспенный), Саша  
Мартиндейл, Уильям  
Мантегацца, Паоло  
Мелленби, Эдвард  
Мендель, Лафайет  
Мейсснер, Фридрих  
Меринг, Йозеф  
Милштейн, Сезар  
Минковски, Оскар  
Минх, Георгий  
Моллой, Брайан  
Молотов, Вячеслав  
Монтегю, Мэри  
Мортон, Уильям  
Мочутковский, Осип

Мюрад, Ферид (Мурад, Ферид)	Симонелли, Киара
Мюррел, Уильям	Симпсон, Джеймс
Мейо (клиника)	Слоан, Ганс
Мэйтлэнд, Чарльз	Слэмон, Дэнис
Николь, Шарль	Соболев, Леонид
Нильсон-Элле, Герман	Собреро, Асканио
Ниманн, Альберт	Сойерс, Чарльз
Нобель, Альфред	Стаханов, Владимир
Нобель, Эммануэль	Стенбок, Гарри
Норейко, Борис	Стенина, Марина
Ноуелл, Питер	Стоун, Эдвард
Олб, Ларс	Сыхуэй, Ху
Ольденбургский, Александр	Сьёштрэнд, Эрик
Орешникова, Юлия	Сэнгер, Маргарет
Осборн, Томас	Тимонис, Эммануэль
Остин, Джейн	Трапп, Юлий
Пастер, Луи	Туркина, Анна
Пёппиг, Эдуард Фридрих	У, Хуа-То
Пиларинос, Яковос	Ульрих, Алекс
Пинкус, Грегори	Уолд, Джордж
Пириа, Рафаэле	Уоррен, Джон
Пирогов, Николай	Фаллер, Рэй
Плетт, Петер	Фарадей, Майкл
Пшеничных, Алексей	Ферчготт, Робер
Пэйян, Ансельм	Фиппс, Джеймс
Радуненко, Наталья	Фишер, Отто
Райс-Рей, Эдрис	Фишер, Эмиль
Райхер, Борис	Флейшель, Эрнст
Распутин, Григорий	Флеминг, Александр
Ратбун, Роберт	Флори, Говард
Рождествина, Марина	Фрейд, Зигмунд
Рок, Джон	Функ, Казимир
Рот, Брюс	Хаберландт, Людвиг
Руказенков, Юрий	Хавкин, Владимир
Румпф, Карл	Хангерфорд, Дэвид
Сакет, Льюис	Хант, Мэри
Сенгер, Фредерик	Хатчинс, Майк
Сент-Дьёрди, Альберт	Хауэль, Норберт

Хенч, Филипп  
 Хогланд, Хадсон  
 Холмс, Гарри  
 Холмстедт, Бо  
 Хопкинс, Фредерик  
 Хоффман, Феликс  
 Цельс, Авл  
 Чанг, Мин  
 Чейн, Эрнст  
 Чехов, Антон  
 Чистович, Яков  
 Чисуэлл, Сара  
 Чуди, Иоганн  
 Шавензон, Алексей  
 Шарпи-Шефер, Эдвард  
 Шварц, Карл

Шекспир, Уильям  
 Шепард, Майкл  
 Шестакова, Марина  
 Шипков, Владимир  
 Шлейх, Карл  
 Шопен, Фредерик  
 Щербенко, Татьяна  
 Эванс, Герберт  
 Эдисон, Томас  
 Эйкман, Христиан  
 Эйлер, Ульф  
 Эйлер-Хельпин, Ханс  
 Эрдман, Холгер  
 Эрлих, Пауль  
 Янссен, Констант  
 Янссен, Поль

## КОМПАНИИ И ОРГАНИЗАЦИИ

Американская лига контроля  
 над рождаемостью

«Биосинтез»

«Биохимик»

«Вертекс»

«Вирион»

Всесоюзный научно-  
 исследовательский химико-  
 фармацевтический институт  
 (ВНИХФИ)

Гарвардская медицинская  
 школа

«Герофарм»

ГНЦ МЗ РФ

«Дальхимфарм»

Дерптский (ныне Тартуский)  
 университет

ДонНМУ им. М. Горького

Императорский институт  
 экспериментальной медицины

Индийский национальный  
 институт имени Махатмы

Институт аналитической химии  
 Университета Стокгольма

Институт биоорганической  
 химии им. акад.  
 М.М. Шемякина  
 и Ю.А. Овчинникова

Калифорнийский университет



«Канонфарма»	Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова
Лондонский национальный институт медицинских исследований	Эндокринологический научный центр
Массачусетский технологический институт	
«Медисорб»	
НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова	Abbott
«Ник-фарм»	Astra AB
«Нижфарм» (Stada CIS)	AstraZeneca
Онкологический центр Слоуна-Кеттеринга (Нью-Йорк)	Big Pharma
Петербургский государственный медицинский университет	Boehringer Ingelheim
Пенсильванский университет	Dana-Farber, онкологический институт
«Р-Фарм»	Eli Lilly
ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ»	ICI (Imperial Chemical Industries)
«Русский инвалид»	FDA (Food and drug administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США)
«Санофи-Авентис-Восток»	Gedeon Richter
«Татхимпрепараты»	Genentech
Торонтский университет	Gilead Sciences
«Уралбиофарм»	GlaxoSmithKline (GSK)
«Фармстандарт»	Glaxo Wellcome
ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина	Hässle
	Hoechst
	Janssen Pharmaceutica

Jelfa SA Polfa	Rhone-Poulenc Rorer
Johnson&Johnson	Sanofi
Kitz & Co.	Ratiopharm GmbH
Merck	Roche (F. Hoffmann– La Roche & Co.)
Nycomed	STU (NUTEK — Swedish Na- tional Board for Industrial and Technical Development)
Novartis	Teva
Novo Nordisk	Unipharm
Parke-Davis	Zeneca Group plc.
Parke, Davis & Co.	
Pfizer	

## **Список использованной литературы**

- Александровский Ю.А. Пограничная психиатрия и современные социальные проблемы. — Р. н/Д: Феникс, 1996.
- Алехин Е.К. Аспирин: новая жизнь старого лекарства // Соросовский образовательный журнал. 1999. № 7.
- Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия — 2008. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. — М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2009.
- Венгеровский А.И. Лекции по фармакологии. Для врачей и провизоров. — М.: Физико-математическая литература, 2007.
- Визель А.А., Гурылёва М.Э. Туберкулез // Российский биотерапевтический журнал. 2013. № 2. Т. 12.
- Вознесенская Т.Г. Лечение прозаком хронических головных болей // Клин. фармакол. и терапия. 1999. № 1. С. 34–36.
- Волкова М.А. История современной терапии хронического миелолейкоза // Материалы VII Российской онкологической конференции (Москва, 25–27 ноября 2003 г.). М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2003.
- Все о холестерине: национальный доклад / Под ред. Л.А. Бокерия, Р.Г. Оганова. — М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2010.
- Гафарова А.В., Гафаров В.В. Инфаркт миокарда: смертность и сопутствующие ей факторы: Эпидемиологическое исследование на основе программ ВОЗ «Регистр острого —инфаркта миокарда», «Моника» / Сибирский медицинский журнал. 2009. Вып. № 1–1. Т. 24.
- Генкина М. Забвение // Нева. 2003. № 3.
- Гладких Н. Пеницилиновое дело. Интервью с Юрием Зейманом. <http://www.memo.ru/2010/02/04/penicillin.htm> (дата обращения 10.09.14) .

- Глазова А.В. Особенности ведения пациента с синдромом острой диареи // Русский медицинский журнал. 2010. № 5. С. 297.
- Гравченко Л.А., Геллер Л.Н. История фармации: Учеб.-метод. пособие. — Иркутск: ИГМУ, 2010.
- Денисеня Г. Плесень творит историю // Фармацевтический вестник. 2009. № 32 (564) .
- Ивашкин В.Т. и др. Место антацидов в современной терапии язвенной болезни // Русский медицинский журнал. 2002. № 2. Т. 4.
- Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология. Национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 480 с.
- Ивашкин В.Т. и др. Рекомендации по обследованию и лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: Пособие для врачей. — М., 2005.
- Калюжин О.В. Острые респираторные вирусные инфекции: Современные вызовы, новый взгляд на место индукторов интерферонов в профилактике и терапии. — М.: МИА, 2014.
- Капустин К.М. и др. Гормоны-убийцы. — М.: АСТ, 2007.
- Кассиль Г.Н. Боль. — М.: Наука, 1975.
- Каткова О.В., Лагута П.С., Панченко Е.П. Терапия аспирином: новый взгляд на старую проблему // Ангиология и сосудистая хирургия. 2007. № 2. Т. 13.
- Качугин Л. Мой отец говорил: «Делай все, что хочешь, но никогда не вреди другим» // Медицинская газета. № 94. 26 ноября. 2004.
- Качугина Б. С высоты прожитых лет: Книга очерков. — М., 2001.
- Кеннеди С. Ограничения современной терапии антидепрессантами // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007. № 12.
- Керсновский А.А. История русской армии. — М.: Эксмо, 2006.
- Кукес В.Г. Клиническая фармакология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
- Кулакова В.И., Адамян Л.В. Эндоскопия и альтернативные подходы в хирургическом лечении женских болезней. — М.: ПАНТОРИ, 2001.

- Кулигина Е.Ш. Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы // Практическая онкология. 2010. № 4. Т. 11.
- Лауреаты Нобелевской премии: Энциклопедия. Пер. с англ. — М.: Прогресс, 1992.
- Лекарственная терапия рака молочной железы / Под ред. Н.И. Переводчиковой и М.Б. Стениной. — М.: Практика, 2014.
- Лекарственные средства. Вып. 3 / Под ред. Р.У Хабриева и А.Г Чучалина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
- Летягин В.П. и др. Лечение доброкачественных и злокачественных заболеваний молочной железы. — М.: Рондо, 1997.
- Маев И.В. и др. ГЭРБ — лидер кислотозависимой патологии ВО ЖКТ // Приложение Consilium Medicum. Гастроэнтерология. № 1. 2012. С. 18–24.
- Малин Д.И., Медведев В.М. Побочное действие антидепрессантов // Психиатрия и психофармакотерапия. 2002. № 5. Т. 4.
- Маммология. Национальное руководство / Под ред. В.П. Харченко, Н.И. Рожковой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
- Машковский М.Д. Лекарственные средства. — М.: Новая волна, 2005.
- Метелкин А.И. Зеленая плесень и пенициллин: история открытия, изучения и применения лечебных свойств плесени. — М.: Гос. изд-во мед. лит-ры, 1949.
- Морган Э. Дж. Клиническая анестезиология. Кн. 1. — М.; СПб.: БИНОМ — Невский диалект, 2001.
- Моруа А. Жизнь замечательных людей. Пер. с фр. / Вып. 4 (379) . — М.: Молодая гвардия, 1964.
- Мосолов С.Н. Клинико-нейрохимическая классификация современных антипсихотических препаратов // Международный журнал медицинской практики. 2000. № 4. С. 35–38.
- Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. — СПб.: МИА, 1995.
- Мосолов С.Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении // Русский медицинский журнал. 2004. № 10.
- Мосолов С.Н. и др. Сравнительная эффективность и переносимость растворов рисперидона и галоперидола при лечении обострений параноидной шизофрении (первое

отечественное независимое двойное слепое контролируемое исследование) // Современная терапия психических расстройств. 2006. № 2.

Национальные клинические рекомендации ВНОК / Под. ред. Р.Г. Оганова. — М.: ВНОК, 2011.

Неумывакин И.П. Диабет: Мифы и реальность. — СПб.: ДИЛЯ, 2006.

Никанорова Л.В. Реакция эндометрия на длительную терапию тамоксифеном // Дис. канд. мед. наук. — М.: НИОИ им. П.А. Герцена, 2002.

Норейко Б.В. Химиотерапия туберкулеза // Справочник специалиста. 2008. № 11 (247) .

Онищенко Г.Г. и др. Биотерроризм: национальная и глобальная угроза. // Вестник Российской Академии наук. 2003. № 3. Т. 73. С. 195–204.

Пейпиньш В. Нация прозака // Тайны XX века. 2014. № 22.

Пухлик Б.М., В.А. Кучер. Открытие стрептомицина — историческая веха в химиотерапии туберкулеза // Украинский химиотерапевтический журнал. 2003. № 2 (17).

Руководство по анестезиологии / Под ред. А.А. Бунятына. — М.: Медицина, 1994.

Руководство по анестезиологии и реаниматологии / Под ред. Полушина Ю.С. — СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2004.

Русанов К.В. Пенициллиновый приоритет: У линии фронта // Новости медицины и фармации. 2007. № 11 (217) .

Руссев Н.Д. Безносая привратница эпох: «Черная смерть» на Западе и Востоке Европы // Нестор. 2001. <http://www.krotov.info/history/14/2/350russ.html> (дата обращения 15.10.2014).

Руссо М. Борьба с лейкозом на молекулярном уровне. [http://polit.ru/article/2014/04/25/sk\\_leucosis/](http://polit.ru/article/2014/04/25/sk_leucosis/) (дата обращения 25.04.2014).

Рябухина С. Последняя тайна Джона Кеннеди: президент скрывал смертельную болезнь. <http://www.aif-nn.ru/health/details/103357> (дата обращения 17.09.2014).

Семиглазов В.Ф., Костецкая Т.В. Тамоксифен — «золотой стандарт» в лечении больных ранним раком молочной железы // Вопросы онкологии. 2001. Т. 47. № 1. С. 108–112.

- Сергеев П.В., Минеева Е.Н. Антиэстрогены, молекулярные механизмы действия // Химико-фармакологический журнал. 1990. № 5. С. 4–8.
- Симонова О.В., Немцов Б.Ф. Применение глюкокортикостероидов в клинической практике. Учебное пособие для медицинских вузов. — Киров: КГМА, 2007.
- Словарь медицинских препаратов. [http://slovarix.ru/slovar\\_meditinskih\\_preparatov/](http://slovarix.ru/slovar_meditinskih_preparatov/)
- Смулевич А.Б. Антидепрессанты в общемедицинской практике // Consilium Medicum. 2002. Т. 4. № 5.
- Соломзес Д., В. Чебурсон, Г. Соколовский. Наркотики и общество. — М.: Иллойн, 1998.
- Сорокина Т.С. История медицины: Учебник для студ. высш. мед. учеб. заведений. — М.: Академия, 2004.
- Трухманов А.С. Новейшие данные о рефлюксной болезни пищевода. Успехи консервативного лечения // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1997. № 1. С. 39–44.
- Туркина А.Г. и др. Эффективность терапии иматиниб мезилатом (гливек) в хронической фазе миелолейкоза // Терапевтический архив. 2003. Т. 75. № 8. С. 62–67.
- Туркина А.Г., Челышева Е.Ю. Цитогенетический и молекулярный ответ — ранние маркеры эффективности терапии Гливеком больных Ph+ хроническим миелолейкозом // Фарматека. 2004. № 18.
- Фрай М. Прозак. — М: Амфора, 2004.
- Фрейд З. Статьи о кокаине. — СПб.: Азбука, 2011.
- Чекман И.С., Бондур В.В., Мойсеенко В.А. Лекарственные препараты гормонов коркового вещества надпочечников и их синтетические аналоги в терапевтической практике // Новая медицина тысячелетия. 2013. № 5. С. 22–33.
- Черенков В.Г., Тверезовский С.А., Петров А.Б. Опухоли молочной железы. Пути профилактики, ранней диагностики и сохранения груди. — Саарбрюкене: Lambert Academic Publishing, 2013.
- Четли Э. Проблемные лекарства. — Рига,: Ландмарк, 1998.
- Чулкова О.В. и др. Тамоксифен в лечении рака тела матки // Советская медицина. 1989. № 5. С. 118–119.

- Шимановский Н.Л., Наполов Ю.К. Фармакология современных гормональных контрацептивных средств. — М.: Миклош, 2010.
- Шкурина Ж.В. Пол Янссен: жизненный путь ученого и основателя всемирно известной корпорации // Дневник психиатра. 2013. № 2.
- Энн С.Д., Койл Дж.Т. Фармакотерапия в неврологии и психиатрии. — М.: МИА, 2007.
- Юдин С.С. Образы прошлого в развитии хирургического обезболивания / С.С. Юдин. Избранные произведения. Вопросы обезболивания в хирургии. — М: Медгиз, 1960.
- Яничак Ф. Дж. и др. Принципы и практика психофармакотерапии. — М.: Ника-центр, 1999.
- Beitrag zur Geschichte des Cocains. In: E. Merck's Jahresbericht. Über Neuerungen auf den Gebieten der Pharmakotherapie und Pharmazie 48 (1936), 44–48.
- Cocainfälschungen. In: Pharmazeutische Zeitung 65 (1920), 8/82.
- Drug Discovery: A History. Walter Sneader.
- Drug Discovery: Practices, Processes, and Perspectives. Jie Jack Li, E.J. Corey
- Drugs: beyond of the myth. Francisco López-Muñoz.  
Alan A. Baumeister. Mike F. Hawkins Cecilio Álamo.
- Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2001, 344, 1031.
- Dumitriu, Helene: Die wissenschaftliche Entwicklung der Alkaloid-Chemie am Bei-spiel der Firma Merck in den Jahren 1886–1920. Nat. — wiss. Diss. Heidelberg 1993.
- Forty Years of Antipsychotic Drug Research — from Haloperidol to Paliperidone — with Dr. Paul Janssen. Frans H.L. Awouters, Paul J. Lewi.
- Glivec. Clinical Monograph, 2001, Novartis Pharma.
- Koller, Karl: Katalog zur 59. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte in Berlin, 18–26. September 1886.



- Kritische Bemerkungen zu den neuerdings vorgeschlagen Methoden der Cocainprüfungen. In: Pharmazeutische Zeitung 44 (1899), 42/367 und 45/397.
- Künstliches Cocain. In: Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft 18 (1885), 2264–2266.
- Laughing Gas, Viagra, and Lipitor: The Human Stories behind the Drugs We Use. Jie Jack Li. Oxford University Press, 14 авг. 2006 г.
- Merck E. Darmstadt [Circular] 1885.
- Missriegler, A.: Kokain und Freud. In: Medizinischer Monatsspiegel 4 (1955), 53f.
- Paul J. Lewi, Drug Design with Dr. Paul Janssen. PhD, Eng, BSc. Turnhout (Belgium), April 2008.
- Perspectives in Drug Discovery. Alan Wayne Jones. Department of Forensic Genetics and Forensic Toxicology, National Board of Forensic Medicine. Sweden, October 2010.
- Pharmaceutische Ausstellung zu Dresden während der XIII. General-Versammlung des Deutschen Apotheker-Vereins. Catalog der Ausstellung von E. Merck in Darmstadt September 1884.
- Philip Showalter Hench, 1896–1965. M. Lloyd. Rheumatology.
- Report of the Medical Research Council's Working Party for Therapeutic Trials in Leukemia: Comparison of radiotherapy and busulphan therapy. Br Med J 1968, 1, 201.
- Ronald P., Pharmacological Reviews. A Brief History of Great Discoveries in Pharmacology: In Celebration of the Centennial Anniversary of the Founding of the American Society of Pharmacology and Experimental Therapeutics.
- Scriba, Carl: Die Darstellung des Cocains von 1880 bis 1919. Darmstadt 1919 [Handschrift; Tätigkeitsbericht Prof. C. Scriba Bd. 2, 3–97 + Zus.] .
- Scriba, Carl: Meine Tätigkeit in der chemischen Fabrik von E. Merck, 1. Juni — 31. Dezember 1923 [Handschrift, 230 Seiten, Register]. Darmstadt 1926 [zu Koka-in: 96–102; von diesem Manuskript existiert auch eine maschinenschriftliche Transkription; hier 56–59] .
- The Bitterest Pills: The Troubling Story of Antipsychotic Drugs. Joanna Moncrieff Palgrave Macmillan, 15 сент. 2013 г.

- The role of serendipity in the discovery of the clinical effects of psychotropic
- Über die künstliche Darstellung von Cocain und seiner Ho-mologen. In: Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft 18 (1885), 2952–2955.
- Ueber Benzoyl-Ecgonin. In: Berichte der Deutschen Chemi-schen Gesellschaft 18 (1885), 1594.
- Ueber Furfuräthenpyridin. In: Berichte der Deutschen Chemischen Ge-sellschaft 21 (1888), 2709–2712.
- Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte Berlin. 18–24 September 1886. E. Merck Darmstadt [Circular] 1886.
- Vogel, Paul (Hrsg.): Sigmund Freud. Schriften über Kokain. Aufgrund der Vorarbei-ten von Paul Vogel herausgegeben und eingeleitet von Albrecht Hirschmüller. Frankfurt am Main: Fischer Taschenbuchverlag 1996.
- Willstätter, Richard: Aus meinem Leben. Von Arbeit, Muße und Freunden. Her-ausgegeben und mit einem Nachwort versehen von Arthur Stoll, Basel. Weinheim, Bergstraße: Verlag Chemie 1949.

**ЭЛЕКТРОННЫЕ РЕСУРСЫ**

studopedia.ru  
stepandstep.ru  
letopis.info/themes/medicine/  
aspirin.html  
tainy.info  
rgo.ru  
garant.ru  
zdrav.ru  
sdravy.ru  
health-ua.org  
med-practic.com  
tiensmed.ru  
nkj.ru  
nobelprize.org  
embryo.asu.edu  
museum.impharma.ru  
who.int.ru  
rybakovsky.ru  
cardioportal.ru  
medicus.ru  
meduniver.com  
med-otzyv.ru  
mashkovsky.ru  
medicinform.net  
rosminzdrav.ru  
medicus.ru  
medicalplanet.su  
himprom.ua  
medforce.ru  
f-mx.ru  
hirurgiya.in.ua

**ЭЛЕКТРОННЫЕ ДОКУМЕНТЫ**

[http://www.aipm.org/upfile/doc/  
Facts\\_and\\_figures\\_2013.pdf](http://www.aipm.org/upfile/doc/Facts_and_figures_2013.pdf)  
[http://www.fda.gov/Drugs/  
InformationOnDrugs/  
ucm142438.htm](http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ucm142438.htm)  
[http://www.imsconsultinggroup.  
com/deployedfiles/  
consulting/Global/Content/  
How%20We%20Help/  
Strategy%20&%20Portfolio/  
PharmExec-pharma50.pdf](http://www.imsconsultinggroup.com/deployedfiles/consulting/Global/Content/How%20We%20Help/Strategy%20&%20Portfolio/PharmExec-pharma50.pdf)  
[http://www.who.int/trade/  
glossary/story073/en/](http://www.who.int/trade/glossary/story073/en/)

## Об авторах

**Константин Анохин.** Родился на Украине, в Луганской области. Окончил Томский политехнический институт (инженерный факультет) и Уральский государственный университет (факультет журналистики). Работал на нефтяных промыслах Самотлора в Тюменской области. Путь в журналистике начался в одной из районных газет Западной Сибири. В разное время работал в центральных газетах и журналах. В настоящее время журналист ИД «Коммерсантъ».



**Ада Горбачёва.** Окончила филологический факультет МГУ, работала в журнале «Театральная жизнь», в газете «Советская культура», в издательстве «Медицина», в журнале «Врач»; с 1999 года — обозреватель, ведущая рубрики «Здоровье» в «Независимой газете».



**Владислав Дорощев.** Журналист, литератор, поэт, переводчик, издатель, член Союза журналистов Москвы и РФ. Был токарем, сторожем, дворником, грузчиком, рубщиком мяса, механиком сцены в театре оперетты, инженером, почтальоном и артистом, кинодокументалистом, репортером и телеведущим, обозревателем и специальным корреспондентом, руководителем СМИ. Соавтор и автор почти 20 книг (ставших и национальными бестселлерами). Номинант литературных премий АСКИ, «Национальный бестселлер», «Русский Бунин». Сейчас трудится в ИД «Коммерсантъ».



Женат, шестеро детей.

**Алёна Жукова.** Начала печататься с 13 лет в газете «Наше слово», которая выходила в Варшаве и распространялась по всему миру для украинской диаспоры. Окончила Украинский полиграфический институт им. И. Федорова во Львове. Работала старшим научным сотрудником Львовской картинной галереи. В течение многих лет работала на Алтае зав. отделом культуры городской



газеты, собкором краевых газет, пресс-секретарем главы города Бийска. Преподавала эстетику, этику, историю мировой культуры в Бийском педагогическом институте, а также журналистику и PR в Институте гуманитарного образования (ИГУМО, г. Москва). Имеет награды Союза журналистов РФ. Провела три персональные фотовыставки. Специальный корреспондент «Медицинской газеты». Замужем, трое детей.



**Полина Звезда.** Родилась в Новосибирске. В 2010 году окончила Новосибирский государственный технический университет со степенью бакалавра филологии. Работала в ИТАР-ТАСС, журнале «Собака.ru», газете «Континент Сибирь». В настоящий момент работает в газете «Фармацевтический вестник». Замужем.



**Галина Костина.** Родилась в Ялте. В журналистике с 1981 года. Много лет работала репортером «Крымской газеты». С 1995 года работает в журнале «Эксперт». Главный журналистский интерес — как устроен человек. Замужем, имеет дочь и внука.



**Елена Мекшун.** Родилась в Борне-Сулиново (Польша, воеводство Кошалинское) в семье военного. По окончании средней школы в Биробиджане (ЕАО) в 1991 году поступила в Биробиджанский государственный педагогический институт (ныне Приамурский университет им. Шолом-Алейхема) на филолого-исторический факультет. Преподавала русский язык и литературу в лицее, затем работала журналистом и редактором. С марта 2012 года работает в газете «Фармацевтический вестник». Замужем.

**Наталья Мушкатёрова.** Родилась в Москве. С 18 лет сотрудничает с ежедневными, еженедельными изданиями и интернет-ресурсами в качестве журналиста. Писала заметки о культурных событиях в столице и науке. В 2007 году с красным дипломом окончила газетное отделение факультета журналистики МГУ им. М.В. Ломоносова. В медицинской журналистике около десяти лет. Увлечение — йога. В настоящее время корреспондент рубрики «Дежурный доктор» в рамках программы «НТВ утром».



**Дарья Николаева.** Родилась в семье военного врача в Саратове в 1981 году. Окончила факультет филологии и журналистики Калининградского государственного университета (ныне Российский государственный университет им. И. Канта). Сотрудничала с изданиями «МК в Калининграде», «Аргументы и факты», «Калининградская вечерка». Работала журналистом в транспортной газете «Гудок», пробовала себя в PR. С 2006 года — в газете «Коммерсантъ».



Увлекается поэзией Серебряного века. Защищала диплом по лирике Анны Ахматовой. Имеет ведомственные награды Федеральной службы государственной статистики и Федеральной службы по труду и занятости, почетные грамоты Минздрава РФ.

Замужем, воспитывает дочь.

**Екатерина Пичугина.** Окончила факультет журналистики МГУ им. М.В. Ломоносова в 1997 году. Работала в ИД «Коммерсантъ» корреспондентом отдела частной жизни. С 1998 года — обозреватель газеты «Московский комсомолец». Член Союза журналистов Москвы и РФ. Награждена дипломами и почетными грамотами.

Замужем, растит сына.

