

© 2013 Бальон Я.Г.¹, Ісак О.Д.², Сімуров О.В.¹

¹ДУ “Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка НАМН України”, м.Київ

²Інститут хімічних технологій Східноукраїнського університету ім. В.Даля, м.Рубіжне

ХІМІЯ НА СЛУЖБІ ЗДОРОВ'Я ЛЮДИНИ. КОРОТКИЙ НАРИС РОЗВИТКУ ХІМІЇ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН

Висвітлено основні етапи розвитку хімії лікарських речовин. Простежено прогрес у пошуку лікарських засобів як природного, так і синтетичного походження. Відзначено розвиток фармації у Росії та Україні. Наведені приклади найбільш популярних лікарських засобів. Описано метод одержання лікарського препарату хлодитан, який виявляє адренкортиколітичну активність і є єдиним лікарським засобом для лікування хвороби Іценка – Кушинга та раку надниркових залоз.

Ключові слова: лікарські препарати, хвороба, аптека, фармацевтична хімія, фармакологія, сульфамідні препарати, антибіотики.

Не створи ліки, гірші за хворобу

Працюючи над створенням нових лікарських препаратів, мимоволі задумуєшся над тим, коли виникли перші ліки і як впливав розвиток хімії на їх еволюцію, як сьогодні хімія запобігає захворюванням і забезпечує тривалість активного життя. Адже перші повідомлення про цілющу дію тих чи інших ліків дійшли до нас з далекого минулого. У древньогрецьких міфах говориться про те, що Прометей відкрив людям силу ліків. Він був сином титана і богині правосуддя Феміди. Коли почалася війна богів і титанів, Прометей за порадою своєї бабусі Геї – богині землі – став на боці богів. І боги отримали перемогу, завдяки його мудрості. У той час на Олімпі возвеличився Зевс, який доручив Прометею створити людей. Він замісив глину і разом зі своїм братом Епіметеєм взявся за роботу. Всю глину вони витратили на створення тварин, забувши про людину. Прометею довелося створювати людство, відщипуючи кусочки від різних тварин. Тому люди вийшли з ослиною впертістю, лисячою хитрістю, заячою боязливістю, не виявили належного поклоніння та поваги богам і потонули у гріхах. Розгніваний Зевс наслав на рід людський безліч хвороб, від яких люди не знали ліку. Прометей, відчувши свою провину, наперекір Зевсу дав людям вогонь, навчив їх обробляти землю, вирощувати хліб, будувати будинки, читати і писати, а головне – лікувати хвороби.

Таким чином, хвороби існували в усі епохи. Первісні люди багато хворіли, але найчастіше страждали руки й ноги. Археологічні знахідки в печері Ла Шапель-о-Сен у Франції свідчать про те, що в неандертальців,

які жили приблизно 200 тисяч років тому, збереглися сліди артриту (запалення і деформація суглобів) і часто ускладненої форми. Яскраво вираженою патологією кісткової тканини відзначалася ліва стегнова кістка пітекантропа, який жив на території сучасного острова Ява близько 700 тисяч років тому. Тяжкі наслідки артриту виявлені на кістках бронтозаврів, які населяли планету ще задовго до появи людиноподібної мавпи – австралопітека.

Палеонтологи виявили також наявність у первісної людини серцево-судинних захворювань. Атеросклеротичні бляшки знайдені у мумій жителів Північної Америки, захоронених на території штату Кентуки в США. Древні люди помирили від пухлин, туберкульозу і навіть страждали на карієс. За викопними рештками вчені змогли точно визначити тривалість життя у кам'яному віці – вона не перевищувала 30 років.

Боротьба з хворобами ведеться людиною здавна. Прогрес у пошуку лікарських речовин протягом багатьох століть був дуже повільним і зміг пришвидшитися лише з розвитком природничих наук, зокрема хімії. Існують приклади традиційних лікарських засобів природного, переважно рослинного походження – екстракти трав, кори і листя дерев, плодів, цілющі корені, які були відомі за багато тисячоліть до того, як увійшли у сучасну медицину. Трава Ма-Хуан описана в травнику імператора Шень-Нуна приблизно 3000 років до н.е., однак пройшло майже 5000 років, перш ніж діюча речовина цієї рослини – ефедрин – була екстрагована в 1887 році в Нагаї. Протягом тисячоліть в Індії і Китаї з успіхом застосовували народні лікарські

засоби, виготовлені з природних речовин. Існують древні тексти, в яких налічують понад 3000 лікарських рослин, які застосовувалися ще близько 2800 років до н.е. У сучасній Індії нараховують 7500 лікарських рослин, які застосовують у народній медицині. Чимало лікарських засобів люди отримували також із тварин і мінералів. Здавна була відома цілюща дія таких мінералів, як каломель, самородна сірка, гірка та глауберова солі (кристалогідрати сульфатів натрію і магнію).

Всесвітньо відомий лікар Гіппократ (460–377 рр. до н.е.) систематизував описи хвороб, у своїх численних працях детально виклав методи їх лікування і способи приготування багатьох ліків. Але засновником науки про лікарські препарати з рослинної і тваринної сировини вважається староримський лікар Гален (129 – 201 рр.), який сам займався приготуванням ліків і залишив прекрасні рецепти виділення діючих речовин з коріння, листя, квітів, кори багатьох рослин, а також із тваринних матеріалів – звідси і пішла назва “галенові” препарати.

У старовину в Росії склалися “вертогради” – рукописні травники з описом способів приготування ліків із рослин. На території сучасної України теж з давніх – давен готували ліки з рослин, бджолиного прополісу, отрут змій і скорпіонів, мишиного посліду і т.п.

У період панування алхімії (IV – XVI ст.) з'являються зародки хімії лікарських речовин, оскільки в процесі вдосконалення методів обробки (перегонки, возгонки, фільтрування, осадження, кристалізації тощо) алхімікам удалося виділити достатньо чисті хімічні сполуки. Так, у 900-ті роки арабськими алхіміками було отримано чистий етиловий спирт, а пізніше – деякі органічні кислоти і сечовину.

У цей період творили ряд знаних авторитетів медицини, насамперед слід назвати Ібн Сіну (латинізоване прізвище Авіцена) – видатного таджицького лікаря (980 – 1037 рр.). Його праця “Канони лікарської науки” була головним джерелом медичних знань протягом багатьох століть. У ній описано близько 900 лікарських засобів і способи їх застосування, уперше введено у медичну практику препарати золота і срібла. Книга перекладена російською мовою.

Біля джерел сучасних уявлень про життєдіяльність нашого організму стоїть вчення видатного швейцарського вченого,

хіміка і лікаря Теофраста Парацельса (1493 – 1541 рр.). Суть його вчення полягає у тому, що життєдіяльність організму – не вияв надприродних сил, а ланцюг хімічних процесів, аналогічних тим, що відбуваються в колбі. Отже, хвороба – не кара, послана Богом, а порушення хімізму внутрішніх процесів, тому й лікувати її треба хімічним шляхом. Він уперше проголошує єднання медицини з хімією, створює нову галузь хімії – ятрохімію (ятрос – лікар з грецької). “Призначення хімії не у виготовленні золота, а у добуванні і виготовленні ліків”, – стверджував Парацельс, чим заклав основи сучасної фармацевтичної хімії. Цей дослідник першим сформував поняття дози: “усе є отрута й ніщо не позбавлено отруйності”. З цим висновком згодна і сучасна медицина. Особливу увагу він звернув на метали й їх сполуки, ним були вперше застосовані у медичній практиці препарати купрум, плумбум, сурми, цинку та інші. Прогресивні ідеї Парацельса не могли не йти в розріз з пануючими тоді поглядами, особливо ним була незадоволена церква. Останні роки свого життя він переховувався в Альпах і лише незадовго до смерті переїхав у Зальцбург. Усе його майно поміщалось у двох мішках і після його смерті роздано бідним.

Справа Парацельса не загинула, її продовжив один із його послідовників – Ян Баптіст Ван-Гельмонт (1577 – 1644 рр.). Він встановив, що травлення регулюється кислотою, яка міститься в шлунковому соку. Це відкриття дало можливість запропонувати метод боротьби з порушенням кислотності – застосування лужних (при підвищеній) та кислотних (при зниженій кислотності) препаратів.

Арабським ученим належить заслуга у створенні першої раціональної фармації – списку ліків та правил їхнього приготування. Батьківщиною аптечної справи вважається Багдад. Перший заклад, який здійснював виготовлення і відпуск ліків, було відкрито в 754 році при центральній багдадській лікарні. Після того почали діяти аптеки в іспанських містах Толедо і Кордова. До 11 століття такі заклади поширилися майже по всій Європі. Так, у Німеччині про аптеки згадується в XIII столітті.

Назва «аптека» походить із Древньої Греції, де поклонялися богу Асклепію, в чиїх святилищах відбувалося лікування хворих, а

при кожному храмі була комора для зберігання ліків – Apotheke.

Середньовічні фармацевтичні лавки розміщувалися в одній кімнаті, де аптекар готував немудрі спеції, приймав відвідувачів і навіть вирощував деякі лікарські рослини.

У вітчизняних джерелах перші згадки про лікарські речовини містяться в “Изборнике Святослава”. Цей збірник складений грецькою мовою, потім був перекладений на болгарську. А в 1076 р. його переклали російською мовою для сина Ярослава Мудрого – Святослава.

Другим джерелом був рукопис “Мази”, який написала онука Володимира Мономаха Євпраксія. Цей унікальний твір вважався загубленим, поки не був знайдений в Італії.

Багато рекомендацій щодо лікування травмами були складені монахами Києво-Печерської лаври.

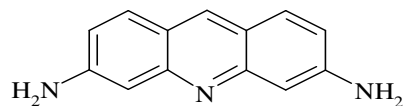
У Росії в середині XVI століття, згідно із царським списком запрошувались аптекарі-хіміки з Європи. 1567 року в Москву були запрошені англійці доктор Рейнольд і аптекар Томас Ковер, які вважаються першими професійними медиками на Русі. Багато для розвитку лікарської справи в Росії зробив Іван Грозний. У його бібліотеці нараховувалось чимало книг з описами лікарських рослин. Він запросив з Англії аптекаря Джеймса Френча, який у 1581 році на території Кремля відкрив першу російську аптеку, яка обслуговувала, головню, царську сім'ю. В цей же період з Англії був запрошений доктор Є.Бомелія, який за наказом Івана Грозного виготовляв отрути з метою позбавлення від небажаних осіб. Відомо, що ряд князів і бояр, а також сім жінок царя були отруєні. За царя Федора Івановича в 1588 році виданий перший офіційний “Травник”. У 1672 р. у Москві відкрита аптека для всіх бажаючих отримати ліки. Ціни були дуже високі, тому більшість населення купувала ліки на ринках, що досить часто призводило до отруєнь. Тому в 1654 році виданий Аптекарський указ, згідно з яким в Росії почала діяти перша Лікарська школа. У ньому містилися чіткі рекомендації щодо лікування лікарськими рослинами. У період царювання Петра I Аптекарський указ було перейменовано на Медичну колегію, а згодом у Медичну канцелярію. Згідно указу Петра I від 22 листопада 1701 року в Москві було дозволено відкрити 8 приватних аптек.

Перша аптека в Україні була відкрита у XV столітті у Львові, яка зберіглася до наших днів, як аптека-музей. В ній зберігаються речові пам'ятки і документи з історії української фармації і медицини.

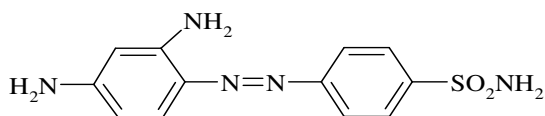
У XIX столітті з рослин почали не тільки виготовляти настоянки, але й виділяти з них лікарську субстанцію. Так, у 1816 р. Зетюрнер виділив з опію (молочний сік із недозрілих головок маку) діючу речовину, названу в честь бога сновідень Морфея – морфіном. Спочатку його використовували не як снодійне, а як болезаспокійливе. Через декілька років із опію були виділені ще дві сполуки: папаверин, який широко застосовується при спазмах судин серця і мускулатури внутрішніх органів, і кодеїн – засіб від кашлю. Потім було встановлено, що чай, кава, какао і горіхи кола містять один і той самий алкалоїд – кофеїн. Із чаю був виділений і теобромін, з красавки – атропін, з листя коки – кокаїн, з калаборських бобів – фізостигмін, з блювальних горішків – стрихнін. Аналогія проглядається у створенні антималярійних засобів, більшість із яких були відомі з давніх давен. Наприклад, кору хінного дерева, про яку знали туземці Перу, використовували впродовж багатьох століть, аж до того часу, поки діючу речовину – хінін – не було виділено у 1820 р. Паллетье і Кавиту.

Синтетичні сполуки з явно вираженими фармакологічними властивостями почали з'являтися в XIX столітті – паралельно із зародженням сучасної органічної хімії. Так, з 1846 р. почали застосовувати як анестетик діетиловий етер, а з 1867 р. – фенол (карболова кислота) як антисептик. Дуже важливим періодом у розвитку цього напрямку стали роки з 1880 – го по 1910 – й, протягом яких рекомендовані для лікування людини антипирин (Кнорр, 1833 р.), аспірін (Дрезер, 1899р.). У 1888 р. відкрито снодійний засіб – сульфотал, у 1904 р. Мерінг і Фішер відкрили діетилбарбітурову кислоту (веронал), у цьому ж році Штольц синтезував адреналін – перший синтетичний гормон.

На початку XX століття було відкрито антибактеріальну активність ряду синтетичних катіонних барвників. Наприклад, гідрохлоридна сіль профлавіну, яка з успіхом застосовувалася в період першої світової війни для дезинфекції ран.

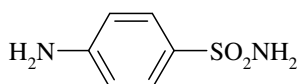


профлавін

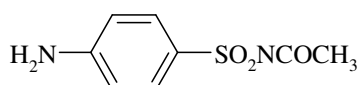


червоний стрептоцид (пронтозил)

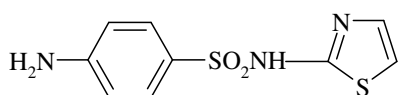
Відкриття у 1932 р. антимікробних властивостей у синтетичного барвника 2,4-діаміно-4'-сільфамідазобензену (червоний стрептоцид) уперше викликало загальний інтерес дослідників до створення у лабораторіях синтетичних біологічно активних речовин. І вже наприкінці 30-х років ХХ ст. були синтезовані сульфамідні препарати (білий стрептоцид і ряд інших) з антимікробною дією, що поклато початок фармацевтичному промислому синтезу.



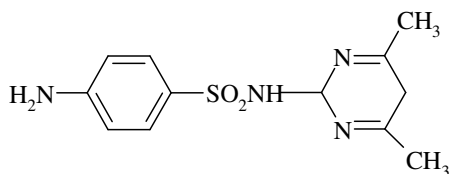
білий стрептоцид (стрептоцид)



сульфацил

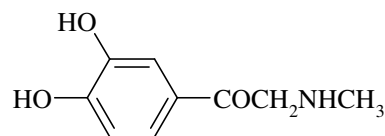


норсульфазол

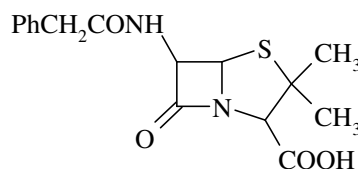


сульфадимезин

У 1929 р. шотландський бактеріолог О.Флемін уперше в чистому вигляді отримав пеніцилін. Він же провів перші успішні досліди щодо лікування інфікованих ран примочками із фільтрату живильного середовища, на які накладалася пліснява. Тільки у 1940 р. Флорі і Чейн та їх асистенти змогли виділити значну кількість першого антибіотика і назвали його пеніциліном G. У СРСР його промисловий випуск почався в 1949 р. [1 – 5].

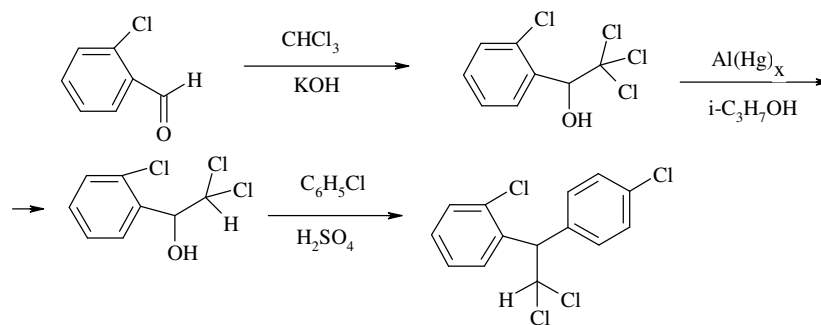


адреналін



пеніцилін G

Післявоєнні роки характеризуються бурхливим розвитком органічної та фармацевтичної хімії: були отримані стероїдні гормони, синтетичні антибіотики, засоби для лікування нервової і серцево-судинної систем. За період з 1950 по 1960 рр. було одержано близько 500 препаратів. Наступні 20 років поповнили арсенал лікарських засобів на 750 найменувань, а з 1980 – го по 1991 р. у клінічну практику було впроваджено майже 500 лікарських засобів. Слід зазначити, що в цей час одному з авторів статті довелося брати участь у розробці і впровадженні в практику охорони здоров'я лікарського препарату – 1-(о-хлорфеніл)-1-(п-хлорфеніл)-2,2-дихлоретану (хлодитану), який отримують за схемою:



о,р'-ДДД (хлодитан)

Препарат виявляє адренкортиколітичну активність і є єдиним лікарським засобом для лікування хвороби Іценка – Кушинга та раку надниркових залоз. Поштовхом для цієї роботи стало повідомлення про те, що технічний ДДТ викликає атрофію кори надниркових залоз. Знадобилося 6 місяців для того, щоб під час детальних досліджень виявити, яка з домішок технічного ДДТ виявляє найбільшу адренкортиколітичну активність, і 8 років інтенсивної праці, щоб впровадити хлодитан у клінічну практику [6]. Звичайно для створення препарату загального призначення потрібно близько 10 років.

За статистичними даними, для виявлення хімічної сполуки, яка згодом стане основою лікарського препарату, потрібно випробувати близько 10000 речовин. Для інтенсифікації цього процесу в наш час почали використовувати комбінаторну хімію, принципи якої дозволяють за відносно короткий час синтезувати велику кількість похідних базової структури (створити так звані “бібліотеки” речовин) і випробувати їх у направлених біотестах. Родзинкою комбінаторної хімії є те, що велика кількість сполук-аналогів синтезується з використанням однієї і тієї ж реакції, що дає можливість перебрати всі комбінації вихідних сполук від 1 до n . На сьогодні розроблено багато різноманітних методів комбінаторної хімії – проведення реакцій як у розчині, так і на твердій фазі. Це дозволяє хімікам-синтетикам за короткий час синтезувати сотні або тисячі сполук [7]. З великою приємністю зазначимо, що в Києві функціонує науково-виробнича компанія “Снамін” (директор д.х.н., професор Толмачев А.О.), яка безперечно є однією з найбільших у країні організацій, що працюють у цій галузі. Тільки тут у рік синтезують близько 250000 нових сполук. А в цілому по Україні ця величина складає не менше 300000 сполук. Але, на жаль, тільки незначна частка, не більше 1 % нових препаратів, випробовується в Україні. Є надія, що у майбутньому ситуація докорінно зміниться, якщо при вищезгаданому “Снаміні” буде організовано центр апробації нових сполук.

Із 20000 медичних препаратів, зареєстрованих Фармкомітетом МОЗ України, українські необхідні, на наш погляд, близько 250. Без сумніву, сьогодні існує ряд захворювань (онкологічні хворі, хвороби ЦНС та серцево-судинної системи та ін.), лікування яких не можна уявити без застосування фармпре-

паратів, але в багатьох інших випадках можна використовувати народні методи. Пам'ятайте, що в країнах Далекого Сходу досі пріоритет під час лікування різних захворювань надається природним засобам. У цих країнах поширений вираз: “Те, що лікує без шкоди, можна записати на нігті мізинця”. Часто ми лікуємо одну хворобу й закладаємо фундамент для іншої.

Звичайно, радує, що хімія допомагає поліпшувати здоров'я людей, але вона може приносити і безліч неприємностей при бездумному її використанні. У наш час дедалі частіше стаємо свідками, коли фармацевтичні компанії відкликають лікарські препарати з обігу через важкі побічні дії. Так, масове використання аспірину в США для запобігання інсультам та інфарктам призвело до збільшення випадків виразкових захворювань. Аналіз використання нестероїдних протизапальних препаратів показав, що їх прийом може спричинити захворювання шлунково-кишкового тракту і розвиток серцево-судинної патології. І таких прикладів можна навести багато.

Часто можна почути, що хімія забруднює атмосферне повітря. З цим важко не погодитися. І тут мова йде не тільки про викиди хімічних і металургічних підприємств. З цією проблемою стикаємося і вдома. Велика кількість оздоблюваних матеріалів, якими ми прикрашаємо стіни, стелю, підлогу, вікна і двері, зроблені із синтетичних матеріалів. Вони часто виділяють шкідливі речовини хоча і в малих дозах, але йдеться про їх хронічний вплив на організм людини. Цей вплив безслідно не минає і ми стаємо свідками зростання алергічних захворювань. Альтернативою цьому повинно стати, на наш погляд, максимально можливе використання природних матеріалів: глини, вапна, дерева, соломи, того, що застосовували наші діди і прадіди. Те ж саме можна сказати і про продукти побутової хімії, косметичні та миючі засоби. На жаль, нині порушується віковий принцип: що чистіше, то здоровіше. Заради краси, без серйозних обґрунтувань, ми приносимо у жертву себе. Подумайте про це і застережіть ближнього!

Кожен із нас перебуває під впливом того, що нас оточує. Ми повинні це розуміти і створювати власні принципи екології, свого “Я”, своєї оселі, свого простору, щоб максимально отримати від нього здорову (природну) енергетику. На наш погляд,

екологія є основою, на якій базується наше здоров'я. Бережіть його, пам'ятайте, що найкраща аптека – це природа з її невичерпним джерелом ліків (моря, ліси, чисте гірське повітря тощо).

Список літератури

1. Верхратський С. А. Історія медицини / С. А. Верхратський. – К. : Вища школа, 1983. – 379 с.
2. Корпачев В. В. Популярно о фармакологии / В. В. Корпачев. – К. : Наукова думка, 1989. – 184 с.
3. Швайка О. П. Основи синтезу лікарських речовин і їх напівпродуктів / О.П. Швайка. – Донецьк : Норд комп'ютер, 2004. – 524 с.
4. Сятиня М. Л. Фармацевтична справа в Україні: Минуле. Сьогодення. День прийдешній / М. Л. Сятиня. – К. : Ін-т історії НАН України, 1998. – 334 с.
5. Кобилюк В. О. Праукраїна і санскрип / В.О. Кобилюк. – Тернопіль : Мандрівець, 2011. – 512 с.
6. Тронько М. Д. Історія розвитку ендокринології в Україні / М. Д. Тронько, П. М. Боднар, Ю. І. Комісаренко. – К. : Здоров'я, 2004. – 68 с.
7. Коваленко С. Н. Основы комбинаторной органической химии / С. Н. Коваленко, А. Г. Друшляк, В. П. Черных. – Харьков : НфаУ «Золотые страницы», 2003. – 108 с.

Summary

Ya.G. Balyon, A.D. Isak, O.V. Simurov

CHEMISTRY ON SERVICE FOR THE HUMAN HEALTH. A BRIEF ESSAY OF DEVELOPMENT OF THE MEDICINES CHEMISTRY

Main stages of the medicines chemistry development and main trends of the natural and synthetic medicines study have been described. Recent advances in pharmacy development are outlined and some popular medicines are reported. The paper also deals with method of synthesis of the medicine "chlodytan", which has adrenocorticolytic activity and is classified as the only drug to treat the Itsenko – Cushing disease and cancer of adrenal glands.

Keywords: medicinal preparations, illness, pharmacy, pharmaceutical chemistry, pharmacology, sulpha preparations, antibiotics.