



Конец загадки, просуществовавшей более века

В этом году исполнилось ровно 150 лет с того дня, когда молодой шотландский врач Томас Лодер Брентон впервые применил амилнитрит для лечения грудной жабы. Это стало началом удивительной истории появления нитровазодилататоров, которые начали широко использовать в клинике внутренних болезней, несмотря на то, что механизмы их действия оставались неизвестными вплоть до начала 80-х годов прошлого столетия. Когда же эти механизмы наконец определили, то наступил конец не только загадке, просуществовавшей более века, но и было положено начало новому направлению в регуляции клеточных функций и коммуникаций, которое стало предпосылкой к созданию ЛС нового поколения

ЛЕКАРСТВО ОТ ГОЛОВНОЙ БОЛИ

Несмотря на то что стенокардия, ранее именуемая грудной жабой, была известна с незапамятных времен, эффективных средств для ее лечения не существовало вплоть до XIX в., когда появились нитросодержащие препараты, первым из которых стал нитроглицерин. Синтезировал его в 1846 г. итальянец Асканьо Собреро, профессор химии Высшей инженерной школы в Турине. Обработав глицерин азотной кислотой, он получил маслянистую жидкость, сладковатую на вкус, и назвал ее пироглицерином. В статье, посвященной новому веществу, Собреро отметил, что если капнуть пироглицерин на язык, начинается сильная головная боль.

Дальнейшие исследования показали, что нитроглицерин крайне опасен в обращении, поскольку взрывается от малейшего нагревания или толчка. Во время проведения одного из экспериментов Собреро едва не погиб от взрыва. Разлетевшиеся осколки лабораторной посуды оставили глубокие шрамы на его лице. Российский химик-органик Николай Зинин определил дозы, в которых нитроглицерин сравнительно безопасен, и сделал вывод, что вещество все же может быть использовано на практике.

Только через 10 лет, в 1856 г., результатами опытов Собреро заинтересовался саксонский врач-гомеопат Константин Геринг. Он провел испытания нитроглицерина с участием здоровых добровольцев и предложил использовать это вещество для лечения головной боли, назвав его «глоноин». Это название сохранилось в гомеопатии до наших дней. Действие мизерных доз нитроглицерина, вызывавших терапевтический эффект, Геринг объяснял с позиций учения основоположника гомеопатии Ганемана, согласно которому «лекарства могут излечивать болезни только посредством своих болезнетворных сил на здоровый организм, и симптомы тех и других явлений должны быть сходны между собою».

НЕВОЛЬНЫЙ МАСШТАБНЫЙ «ЭКСПЕРИМЕНТ»

Нитроглицерином, но уже как взрывчаткой, заинтересовался шведский химик, изобретатель и промышленник Альфред Нобель, который в 1863 г. запатентовал способ производства нитроглицерина и на его основе разработал несколько новых взрывчатых веществ, в том числе динамит. (Впоследствии автор этого изобретения получил всемирную известность благодаря учрежденной им премии для ученых, ставшей наиболее престижной в мире.)

В 70-х годах XIX в. Нобель принялся за создание своей промышленной «империи динамита». Эту взрывчатку широко применяли как для военных целей, так и в строительстве, с ее помощью прокладывали тоннели и каналы, железнодорожные пути в горах и т.д.

Сам того не желая, Нобель стал автором одного из самых масштабных «фармакологических экспериментов» в мире. На заводах Нобеля тысячи рабочих постоянно подвергались воздействию паров нитроглицерина, в результате чего у многих возникала головная боль, а иногда и случаи тяжелого отравления. Врачи установили, что головная боль в течение нескольких дней была только у новичков, а к концу недели у них наступало привыкание, и боль исчезала. У ветеранов же наблюдался синдром отмены по выходным (головная боль и даже сердечные приступы, для профилактики которых рабочие втирали в кожу головы нитроглицерин или накладывали на голову пропитанную этим веществом повязку). Данный факт заинтересовал медиков и подтолкнул их к более глубокому изучению свойств нитроглицерина.

ПЕРВЕНЕЦ В КУПИРОВАНИИ ПРИСТУПОВ

Поиски альтернативы нитроглицерину привели к тому, что в 1867 г. шотландский врач барон Томас Лодер Брентон открыл амилнитрит. Вдыхание его паров вызывало расширение кровеносных сосудов и способствовало купированию приступов стенокардии. В то время врачи советовали больным грудной жабой смачивать кусочки ткани несколькими каплями амилнитрита и вдыхать его пары. Действие препарата начиналось через 30–60 с и сопровождалось прекращением загрудинной боли, покраснением лица и появлением головной боли вследствие расширения сосудов мозга. Но вскоре выяснилось, что действие амилнитрита менее продолжительное, чем у нитроглицерина, а побочные эффекты в виде головной боли — более выраженные. Поэтому в настоящее время амилнитрит как антиангинальное средство практически не применяют. Его используют только как противоядие при отравлениях синильной кислотой и ее солями, а также для расслабления гладких мышц (как спазмолитик).

«Разочаровавшись» в амилнитрите, Брентон вернулся к исследованию нитроглицерина. Проведенные на животных опыты подтвердили выводы Геринга, но испытывать его на пациентах Брентон долго не решался из-за вызываемой препаратом сильной головной боли. Подобный результат объяснялся тем, что Брентон использовал нитроглицерин в слишком высоких дозах.

ЭФФЕКТ ДОЗЫ

Позднее профессор фармакологии и терапии в Вестминстерском госпитале Уильям Меррелл пришел к выводу, что дозы нитроглицерина должны быть очень низкими. Он постепенно на практике определил эффективную дозу препарата: 3 капли 1% спиртового раствора нитроглицерина с половиной унции воды трижды в день.

ІБУПРОФЕН -Дарниця

При такой дозировке препарат действовал дольше и более мягко, чем аминнитрит. Вначале Меррелл проводил эксперименты на себе, регистрируя частоту пульса при введении препарата в определенной дозе, а затем применял его у больных стенокардией. Результаты исследований были опубликованы в 1879 г. в журнале Lancet. С этой публикации началось широкое использование нитроглицерина в медицинской практике.

В 1877 г. английский фармацевт Уильям Мартиндейл разработал более удобную в использовании твердую лекарственную форму препарата — пилюли на основе масла какао. С 1882 г. к производству нитроглицерина в США приступила фирма «Parke, Davis & Co». Нитроглицерин был включен в фармакопеи как средство от стенокардии и артериальной гипертензии.

Опасаясь побочных эффектов нитроглицерина, врачи долгое время ограничивали его назначение своим пациентам, рекомендуя использовать препарат только при тяжелых приступах, а в остальных случаях отдавали предпочтение валидолу.

В XXI в. нитроглицерин значительно «сдал свои позиции» нитросодержащим препаратам, широко представленным на фармацевтическом рынке. В частности, это ЛС пролонгированного действия (изосорбида динитрат, изосорбид-5-мононитрат), а также препараты в новых лекарственных формах (для внутривенного введения, аэрозоли, трансдермальные пластыри и мази).

НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ

Несмотря на то что нитраты применяли в XX в. достаточно широко, принцип их действия оставался загадкой. Лишь в 1977 г. американский врач и фармаколог Ферид Мурад установил принцип высвобождения азота монооксида (NO) из нитроглицерина и определил его действие на гладкие мышцы сосудов, а в 1980 г. его соотечественник биохимик Роберт Ферчготт раскрыл роль эндотелия в ацетилхолин-индуцированной вазорелаксации. В 1987 г. американский фармаколог Луис Игнаро и британский врач Сальвадор Монкада установили, что именно NO является производным релаксирующим фактором для эндотелия.

Но одновременно открытие NO как биологического регулятора стало началом развития нового направления в регуляции клеточных функций и коммуникаций. Количество публикаций по физиологии, фармакологии, биохимии и патофизиологии NO стало увеличиваться с необычайной скоростью и в 1992 г. NO был объявлен «молекулой года». За выяснение роли NO в регуляции сосудистого тонуса Роберт Ферчготт, Луис Игнаро и Ферид Мурад в 1998 г. были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине.

Первоначально открытый Ферчготтом эндотелиальный релаксирующий фактор, определяющий, как известно, уровень тонического напряжения гладких мышц сосудов, был затем идентифицирован как NO. Позже эта же молекула была определена как нейромедиатор в центральной и периферической нервной системе, где она, как оказалось, принимает участие в регуляции целого ряда важнейших биологических функций, включая процессы обучения и памяти. Механизмы регуляции перистальтики кишечника, эрекции и регуляции выделения гистамина тучными клетками также оказались NO-зависимыми. Позже было установлено, что при воспалении и опухолевом росте клетки-киллеры используют NO для уничтожения бактерий и злокачественно перерожденных клеток.

Число известных физиологических и патофизиологических функций, в которых принимает участие эта удивительная молекула, с каждым годом возрастает, что, безусловно, приведет к открытию и внедрению принципиально новых технологий как в диагностике, так и в лечении различных заболеваний.

Подготовил Руслан Примак, канд. хим. наук

Для позбавлення
від болю,
не порушуючи ритм
життя і плани пацієнта



Для позбавлення
від болю

ЯКІСТЬ
ПІДТВЕРДЖЕНО
СЕРТИФІКАТОМ
GMP

- при головному та зубному болю;
- дисменореї;
- невралгії;
- болю у спині, суглобах, м'язах;
- при ревматичних болях



Склад. Діюча речовина: 1 таблетка містить ібупрофену 200 мг; допоміжні речовини: целюлоза мікросталічна, натрію кроскармелоза, кременю діоксид колоїдний безводний, крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. **Основні фізико-хімічні властивості:** таблетки білого або майже білого кольору, круглої форми, з двоопуклою поверхнею. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ М01АЕ01. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до ібупрофену або до будь-якого з компонентів препарату. Алергічна реакція (наприклад, бронхіальна астма, риніт, набряк Квінке або кропив'янка) після застосування ібупрофену або інших нестероїдних протизапальних засобів. Застосування препарату разом з іншими нестероїдними протизапальними засобами, включаючи специфічні інгібітори циклооксигенази-2. Виразкова хвороба шлунка у даних час або в анамнезі (2 і більше чітких епізодів загострення виразкової хвороби чи кровотечі). Кровотеча у верхніх відділах травного тракту або прорив в анамнезі, пов'язані з попереднім лікуванням нестероїдними протизапальними засобами. Тяжка ниркова, печінкова або серцева недостатність. III триместр вагітності. Цереброваскулярні або інші кровотечі. Порушення кровотворення або згортання крові. **Спосіб застосування та дози.** Для перорального застосування. Мінімально ефективну дозу застосувати протягом нетривалого періоду: для позбавлення від симптомів болю — не більше 5 днів, для позбавлення від симптомів пропасниці — не більше 3 днів. При необхідності застосування препарату більше 5 днів (якщо симптоми не зникають) слід звернутися до лікаря. Препарат призначати дорослим та дітям з масою тіла більше 20 кг (приблизно з 6 років) з розрахунку від 20 до 30 мг/кг маси тіла на добу. Не можна перевищувати дозу 30 мг/кг маси тіла на добу. **Дітям з масою тіла від 20 до 30 кг (віком від 6 до 11 років)** слід застосувати 200 мг (1 таблетка), повторна доза при необхідності — через 6 год, але в будь-якому разі не більше 600 мг (3 таблетки) на добу. **Дорослим і дітям з масою тіла більше 30 кг (віком від 12 років)** призначати по 1–2 таблетки (200–400 мг ібупрофену) 3–4 рази на добу після їди. Рекомендована початкова доза становить 1–2 таблетки. Максимальна добова доза — 1200 мг (6 таблеток). **Особи літнього віку** не потребують спеціального дозування. **Пацієнти з порушенням функцій нирок та печінки легкою або помірного ступеня** не потребують коригування дози. **Побічні ефекти.** Перелік значенних нижче побічних ефектів пов'язаний із побічними ефектами, що спостерігають при нетривалому застосуванні ібупрофену у складі препаратів, що відпускають без рецепта. При тривалому лікуванні хронічних захворювань можуть виникати додаткові побічні ефекти. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 5 контурних чарункових упаковок у паці. Категорія відпуску. За рецептом. РП. № UA/2350/01/01. Інформація наведена в скороченні, більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату. **Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.**