

І.С. Чекман

Національний
медичний університет
ім. О.О. Богомольця, м. Київ

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ Й КЛІНІЧНЕ ВИВЧЕННЯ СЕРЦЕВИХ ГЛІКОЗИДІВ (науково-педагогічний аспект)

Резюме

У статті узагальнено результати вітчизняних, зарубіжних і власних досліджень з експериментального й клінічного вивчення серцевих глікозидів. Акцентована увага на необхідності детального висвітлення клініко-фармакологічних властивостей серцевих глікозидів на лекціях і практичних заняттях.

Ключові слова

Серцеві глікозиди, властивості, історичні етапи дослідження.

Унікальні властивості серцевих глікозидів не лише зумовили їхнє виняткове місце в арсеналі серцево-судинних засобів, а й сфокусувати пильну увагу до них вчених різних медичних шкіл і наукових напрямків [2, 10, 11, 16]. Доцільно відновити хронологічний ланцюг подій, які передували першому досвіду успішного використання наперстянки за умов серцевої недостатності, і розглянути історичні етапи вивчення кардіостероїдів. Це важливо в науково-навчальному аспекті для вироблення позитивної мотивації в студентів до вивчення фармакології серцевих глікозидів та їх ефективного застосування в подальшій практичній діяльності.

Вивчення серцевих глікозидів умовно можна визначити на такі етапи.

Народна медицина і рослини, що містять серцеві глікозиди

Лікувальні властивості рослин, що містять кардіоактивні глікозиди, наприклад, морської цибулі, були відомі ще за 16 століть до н.е. Застосування морської цибулі, раніше наперстянки, конвалії або горицвіту весняного, обумовлено більш вираженою подразнювальною дією препаратів із цих рослин. Саме легкодоступні спостереження прояви токсичних ефектів стали причиною призначення рослин, що містять серцеві глікозиди, спершу як блювотних, проносних, протизапальних чи сечогінних засобів. Наперстянка і морська цибуля були відомі ще лікарям скіфських племен, Стародавньої Вірменії і грузинських царств, ірландським і німецьким ченцям XIII-XV століть, а горицвіт і конвалія – «лечцям» давньоруських князівств. Це описано в творах Діоскорида, Галена, Авіценни, Беруні, Парацельса та інших [15].

У другій чверті XVIII ст. глікозидвмісні рослини знову привертають увагу лікарів. У 1732 р. наперстянку внесено до Паризької фармакопеї. Однак ставлення лікарів до цієї рослини було вкрай

настороженим. Так, у 1748 р. Ф. Салерно зробив доповідь на засіданні Французької академії про результати експериментального вивчення дигіталісу. Оскільки всі птахи (досліди проводили на індиках), яким згодували листя наперстянки, загинули, Ф. Салерно закликав французьких лікарів відмовитися від застосування даного засобу.

Видатний дослідник вітчизняної народної медицини В.Ф. Демич у дисертації, виконаній під керівництвом Р. Коберта в Дерптському (нині – Тартуського) університеті, вказує, що в російській народній медицині XVIII ст. для лікування «водянки» застосовували конвалію. Відомий також рукопис російського хірурга С.А. Рейха «Про користь дигіталісу при водянці», з якого випливає, що в Росії вивчення наперстянки як серцевого засобу почалося в 1785 р.

Початок наукового вивчення серцевих глікозидів

У 1786 р. вийшла у світ класична монографія англійського лікаря В. Уайтеринга (1741-1799) «Повідомлення про наперстянку і деякі лікувальні властивості її дії: замітки з практики лікування набряків і деяких інших захворювань», що у світовій науці вважається початком наукового застосування серцевих глікозидів у медичній практиці [1, 5, 15].

До середини XVIII ст. було дано кваліфіковану ботанічну характеристику різних видів наперстянки та інших глікозидвмісних рослин, які узагальнив і описав у своїй знаменитій праці В. Уайтеринг. Однак показання до їхнього застосування ґрунтувалися зазвичай на яскраво виражених проявах токсичної дії (блювота, діарея). Емпіризм, що панував у тогочасній медицині, завадив відразу і повною мірою оцінити значення сечогінного й серцевого ефектів, які спостерігали, очевидно, лише у хворих із набряками серцевого походження.

Десятилітній досвід його власних спостережень, а також дані інших лікарів стали основою для цієї класичної праці про застосування наперстянки. У книзі В. Уайтеринга наведено витяги з історій хвороб 163

пацієнтів, які страждали на «водянку»; настій наперстянки давав у них як позитивний, так і негативний ефекти. В. Уайтеринг визначає правила збору наперстянкової трави і приготування лікарських форм, вказує дози (0,12-0,36 г порошку листя наперстянки двічі на день) і схеми застосування («призначати до появи ознак інтоксикації, а потім скасовувати на певний час»), описує симптоми отруєння (блювота, порушення кольорового зору, нетримання сечі, брадикардія, судоми), підкреслює залежність ефекту від часу збору рослин. Цінність цієї книги також у тому, що в ній наведені способи приготування лікарських форм із трави наперстянки, підкреслюється необхідність індивідуального підходу до лікування хворих.

Особлива увага в книзі приділена сечогінній дії наперстянки (в окремих випадках описане збільшення діурезу до 9 л). Слід підкреслити, що в ті часи «водянку» розглядали як окрему хвороба, а не як симптом різних захворювань. Проте В. Уайтеринг акцентує увагу на тому, що наперстянка ефективна лише у випадках, які відповідають сучасній симптоматиці хронічної недостатності кровообігу.

Першість відкриття лікувальної дії наперстянки за серцевої недостатності іноді приписують Еразму Дарвіну чи його старшому синові Чарльзу Дарвіну, який помер 19-літнім у 1778 р. Але документально підтверджено, що рекомендації стосовно застосування дигіталісу Е. і Ч. Дарвіни одержали від В. Уайтеринга, котрого вони /неодноразово запрошували для консультацій. У 1780 р. Ф. Гоум із Единбурга відкрив властивість морської цибулі поліпшувати діяльність серця у хворих з набряками.

Незважаючи на позитивні результати, отримані В. Уайтерингом, більшість його сучасників не вважали наперстянку лише серцевим засобом, рекомендували її також для лікування скрофульозу, лихоманки, туберкульозу, психічних захворювань, зокрема епілепсії.

У 1779 р. психіатр із Манчестера Д. Ферієр видав монографію про дигіталіс, в якій поряд із сечогінним описав близько 20 інших його лікувальних ефектів. Разом із тим Ж. Корвізар, Р. Ланнек, С. Ганнеман та інші відомі лікарі кінця XVIII – початку XIX століть не визнавали лікувальної дії наперстянки. Слід відзначити, наведені вище дослідження передумовили подальше експериментальне та клінічне вивчення серцевих глікозидів.

Експериментальне вивчення серцевих глікозидів на тваринах

Для з'ясування особливостей впливу серцевих глікозидів на систему кровообігу необхідний був вищий рівень розвитку теоретичних і клінічних дисциплін, якого досягли лише в середині XIX ст. У 1850 р. Л. Траубе вказав на властивість наперстянки підвищувати ефективність роботи серця. Це припущення підтвердив у 1852 р. Г. Станіус на серці жаби, здійснивши класичні дослід. Він уперше описав і симптом зупинки серця в систолі під впливом отруйних концентрацій дигіталісу. У 1859 р. завідувач кафедри фармакології Дерптського (тепер – Тар-

туського) університету Рудольф Бухгейм (1820-1879) описав кумулятивний ефект наперстянки, а в 1878 р. його учень Р. Боегм — дикротичний пульс як ознаку інтоксикації серцевими глікозидами. У 1864 р. Л. Траубе відзначив роль блукаючого нерва в реалізації брадикардичного ефекту дигіталісу. Кардіостимулювальну дію дигіталісу підтвердили в 70-80-х роках XIX ст. на ізольованому серці жаби Д. Фотергіл, Е. Вульпіан і У. Штрауб.

На межі XIX-XX ст. маємо перші спроби наукового обґрунтування принципів раціонального застосування серцевих глікозидів, розробки фармакотерапевтичної тактики їхнього дозування та нових способів введення. А.З. Кушні в експерименті (1897), а Д. Мак-Кензі в клініці (1905) відзначили ефективність наперстянки при мерехтінні передсердь, показавши також, що фібриляція є ознакою її передозування. У 1898 р. Е. Гаунтон увів методу біологічної стандартизації глікозидів наперстянки на жабах, а в 1910 р. Р.А. Гатчер і Д.Д. Броді — на котах. Для підвищення безпеки застосування препаратів дигіталісу велике значення мали роботи А. Кусмаул (1900) і А. Френкел (1904), які запропонували знижувати дозу дигіталісу в процесі лікування хворих із серцевою недостатністю, а також розроблена С. Еглестоном (1915) методика «швидкої дигіталізації».

У 20-30-ті роки XX ст. був накопичений величезний феноменологічний матеріал з експериментальної фармакології найважливіших серцевих глікозидів (дигоксин, строфантин, конвалітоксин, периплоцин). Зокрема, П. Тренделенбург і С. Анічков на серцево-легеневому препараті за Старлінгом вивчили вплив кардіоактивних глікозидів на функцію серця і споживання ним кисню. Завдяки дослідженням цих відомих фармакологів були отримані прямі докази позитивного інотропного ефекту серцевих глікозидів, встановлено синергізм систолічної дії з іонами Ca^{2+} . Однак описані досягнення мало прояснили біохімічну сутність лікувальної дії і механізм кардіотонічного ефекту серцевих глікозидів.

Виділення з рослин серцевих глікозидів

Завдяки розвитку аналітичної, органічної, фармацевтичної та біологічної хімії, бурхливому росту фармацевтичної промисловості, у другій половині XIX ст. досягнуто значних успіхів у вивченні активних субстанцій рослин, що містять серцеві глікозиди [5, 10]. Вже в 1845 р. А.Е. Гомолле одержав водний екстракт із листя наперстянки — дигіталін, що складався здебільшого з дигітоксину і дигоксину та в 1866 р. був внесений до Французької фармакопеї. За 7 років С. Гергард з'ясував, що глікозиди наперстянки містять цукри. 1869 р. С.А. Натівеле екстрагував сумішшю спирту і хлороформу нерозчинну у воді фракцію з листя наперстянки пурпурної, назвавши її «дигіталін кристалічний», що, очевидно, був ідентичним дигітоксину, який у чистому вигляді виділив у 1875 р. видатний німецький фармаколог О. Шмідеберг (1838-1921).

Освоєння нових географічних ареалів рослинного світу сприяло відкриттю і нових глікозидвмісних рослин. У 1865 р. Д. Лівінгстон і Д. Кірк описали брадикардитичну дію стріляної отрути з рослини *Strophantus*. Того ж року Є.В. Пелікан навів докази специфічного впливу строфанту на серце, а за рік – отрути з олеандра. У лабораторії Є.В. Пелікана В.І. Дибковський (згодом – завідувач кафедри фармакології Київського університету Св. Володимира) виконав дисертаційне дослідження, в якому експериментально показав їхню пряму дію на серце.

У 1879 р. Е.А. Мерк отримав три індивідуальні глікозиди з морської цибулі, у 1885-1890 рр. Т.К. Празер – кристалічний строфантин із рослини строфант. Новим імпульсом у вивченні серцевих глікозидів стало з'ясування їхньої хімічної структури і впровадження в медичну практику препаратів індивідуальних глікозидів, які можна було дозувати у вагових одиницях. Уперше хімічний аналіз наперстянки пурпурної та її глікозидів (дигітоксину, гітоксину, гіталіну) здійснив А. Віндоус у 1926 р. Завдяки цим дослідженням і роботам В.А. Джакобса (1930) встановлено брунто-формули дигітоксину і виділеного з листків наперстянки шерстистої (1930) дигоксину, а також наявність стереоізомерії в молекулах серцевих глікозидів. У 1934 р. В.А. Джакобс довів стероїдну природу генінів, підтвердив припущення про фіксацію лактонової групи в положенні C_{17} стеролового кільця глікозидів. Він і Р. Тшеше встановили основні закономірності залежності фармакологічних властивостей від хімічної будови речовини.

Ефективність горицвіту весняного в разі «водянки» ще в 1859 р. відзначив С.Д. Ніс. Згодом цю рослину використовують І.В. Варвінський і М.Я. Дрозес. Однак ще в 40-х роках XIX ст. конвалію застосовував Ф.І. Іноземцев. Експериментальні та клінічні дані І.В. Троїцького щодо ефективності конвалії «при нервовому серцебитті й органічних вадах серця» були підтверджені Н.П. Богоявленським і Н.П. Симановським. Для відокремлення в блукаючому нерві «послаблювальних» і «гальмівних» волокон, що сповільнюють роботу серця, конвалію використовував відомий російський вчений-фізіолог, лауреат Нобелівської премії І.П. Павлов (1849-1936).

Клінічне вивчення серцевих глікозидів

Центром вивчення серцевих глікозидів у Росії стає клініка С.П. Боткіна [2, 16]. Тут Н.А. Виноградов рекомендував настій листя наперстянки пацієнтам із захворюванням серця в стадії декомпенсації. Дію горицвіту на кровообіг досліджував російський лікар Н.А. Бубнов в експериментальній лабораторії клініки С.П. Боткіна, якою керував фізіолог І.П. Павлов. У цій лабораторії в 1881 р. Н.П. Богоявленський вивчав фармакологічні властивості конвалії. У клініці С.П. Боткіна досліджені також морозник (М.Я. Чистов, 1886), кендир конопляний (Д.О. Соколов, 1888).

У 1905 р. К. Котман і Ф. Медел застосували ди-гален внутрішньовенно, а в 1906 р. А. Френкел повідомив про введення строфантину саме в такий

спосіб. У Росії строфантин уперше внутрішньовенно застосовував хворим М.П. Кончаловський. Однак широке впровадження цей метод здобув завдяки працям відомого українського терапевта академіка М.Д. Стражеска. У своїх дослідженнях, проведених на початку XX ст. під керівництвом завідувача кафедри фармакології Університету Св. Володимира професора Ю.П. Лауденбаха, він переконливо довів, що строфантин за внутрішньовенного введення підвищує артеріальний тиск меншою мірою, ніж дигітоксин, окрім того, незначно звужує коронарні судини. Відзначені ефекти залежать «лише від посилення діяльності серця і скорочення самих судин». У 1907 р. М.Д. Стражеско описав також властивість строфантину сповільнювати атріовентрикулярну провідність.

Методика катетеризації порожнини серця дала можливість одержати повну характеристику гемодинамічної дії серцевих глікозидів у людини. Синтез мічених C_{14} (1948) і H_3 (1957) радіоактивних препаратів кардіостероїдів започаткував систематичні дослідження фармакокінетики препаратів цієї групи.

У 1951 р. А. Аусбергер ввів у клінічну практику поняття «повна терапевтична доза», «підтримувальна доза», «коефіцієнт елімінації». Це зосередило увагу лікарів на вивченні індивідуальних реакцій організму людини на глікозиди. З освоєнням тонких і точних методів аналітичної, біологічної, фізичної хімії, імунології та радіології, впровадженням досягнень клітинної та молекулярної кардіології на межі 50-60-х років XX ст. бере початок сучасний етап експериментального і клінічного вивчення серцевих глікозидів. Він характеризується такими найважливішими напрямками: поглиблене дослідження клітинних і молекулярних механізмів позитивного інотропного ефекту; з'ясування взаємодії серцевих глікозидів зі специфічними рецепторами та компонентами клітинних мембран; розвиток клінічної фармакології препаратів серцевих глікозидів; пошук нових кардіостероїдів.

Провідна роль позитивної інотропної дії у фармакодинаміці серцевих глікозидів доведена в дослідках на смужках міокарда, препаратах ізольованого серця і в цілісному організмі.

Наприкінці 50-х років XX ст. було встановлено, що кардіостероїди підвищують скоротливу активність серця з ознаками його недостатності. У рамках концепції «сила – швидкість» показано, що ці препарати збільшують як максимальну швидкість скорочення, так й ізометричну напругу, що розвивається максимально. Таким чином, їхня інотропна дія реалізується завдяки збільшенню максимальної інтенсивності активного стану серцевого м'яза. У цей самий час досліджено залежність інотропізму серцевих глікозидів від частоти стимуляції, іонного складу середовища та інших чинників.

Дослідження біохімічних механізмів дії серцевих глікозидів

Прогрес щодо біохімії м'язового скорочення дав змогу спрямувати дослідження з вивчення

впливу глікозидів на процеси, що характеризують стан обміну речовин у міокарді.

Зародження і становлення біохімічної фармакології серцевих глікозидів знаменували класичні роботи, виконані під керівництвом академіка О.І. Черкеса. Отримані О.І. Черкесом і його учнями (М.А. Ангарська, Н.М. Дмитрієва, В.Ф. Мельникова, Є.С. Розовська, М.І. Сластьон, К.І. Рубчинська, Р.Д. Самілова, С.Б. Французова, Н.О. Горчакова, І.Ф. Полякова та ін.) результати досліджень у 40-70-х роках стали основою оригінальної теорії трофічної дії серцевих глікозидів на міокард та інші органи [16, 17].

У передвоєнні роки у вітчизняних журналах публікується серія статей російських учених (С.В. Анічков, М.Л. Біленький, В.В. Закусов, Ф.З. Меєрсон, В.І. Капелько та ін.) про вплив серцевих глікозидів на функцію й обмін речовин у міокарді, залежність їхньої дії від вихідного стану організму, а також про пошук і вивчення нових препаратів кардіостероїдів. Особливий інтерес викликала праця М.Л. Беленького, в якій вперше у вітчизняній літературі обговорювалися іонні механізми дії глікозидів. Висунуте в ній припущення про найважливіше значення співвідношення іонів Na^+ , K^+ і Ca^{2+} в реалізації ефектів дигітоксину цілком підтверджено сучасними даними [6, 7].

Для інтерпретації молекулярних механізмів позитивної іотропної дії кардіостероїдів принципове значення мали відкриття K^+ , Na^+ -АТФ-ази та розшифрування основних механізмів регуляції кальцію в міокарді [6, 7, 20].

Той факт, що строфантин пригнічує активність ферменту K^+ , Na^+ -АТФ-ази за збереженої пасивної дифузії катіонів уперше встановив на мембранах еритроцитів у 1953 р. Г.Д. Штарцман. У 1955 р. К. Репке і Д. Портіус з'ясували властивість кардіоактивних стероїдів пригнічувати активність K^+ , Na^+ -АТФ-ази в нервовій тканині, а згодом – у міокарді. Механізм взаємозв'язку між блокадою ферменту і позитивною іотропною дією встановлено багатьма дослідниками. Т. Акера і Т.М. Броді в 1978 р. довели, що збільшення внутрішньоклітинного Na^+ підвищує надходження всередину клітини Ca^{2+} . Існує також думка, що, взаємодіючи з ферментом, серцеві глікозиди зменшують спорідненість фосфоліпідів плазмолемі до Ca^{2+} , активують K^+ , Ca^{2+} -обмін [21].

Наприкінці 70-х років сформульовано альтернативні, непов'язані з дією на K^+ , Na^+ -АТФ-ази, механізми позитивного іотропного ефекту серцевих глікозидів, описано властивість цих препаратів формувати координаційні сполуки з іонами Ca^{2+} . Серцеві глікозиди, утворюючи комплекси з Ca^{2+} , пришвидшують його проникнення в протоплазму кардіоміоцита [1]. Крім того, серцеві глікозиди сприяють виділенню норадреналіну з симпатичних закінчень серцевого м'яза, а норадреналін підвищує скоротливу активність міокарда [12].

У 1930-му, коли О.І. Черкес очолив кафедру фармакології Харківського державного медичного інституту, він та його співробітники розгорнули дослідження з біохімічної фармакології серцево-

судинних засобів, зокрема серцевих глікозидів, а також кофеїну. Підсумком цих розробок стала монографія «Експериментальні дослідження з фармакології серця» (Харків, 1941). Продовжували наукові пошуки в галузі біохімічної фармакології серцевих глікозидів та інших лікарських засобів учні О.І. Черкеса – В.Ф. Мельникова, Ю.О. Петровський, М.І. Сластьон, М.Н. Штеренсон, В.І. Сила, Є.С. Розовська, М.В. Первак, Е.М. Айрапетян, С.П. Закри-видорога, М.А. Ангарська, Н.М. Дмитрієва, Ф.П. Тринус, В.А. Крементуло, Т.І. Лягіна, М.Я. Тверська, Е. Аджикулов, В.Г. Дужак, І.С. Чекман, С.Б. Французова, К.І. Рубчинська, Н.О. Горчакова, Р.Д. Самілова, І.Ф. Полякова, О.П. Вікторов [16, 17, 18].

У 1940 р. учениця академіка О.І. Черкеса М.І. Сластьон успішно захистила кандидатську дисертацію на тему: «К фармакодинамике сердечного гликозида периплоцина из «*Periploca graeca*», в якій детально дослідила фармакодинамічні властивості периплоцину, вплив цього глікозиду на обмін речовин у міокарді тварин. Один із напрямків наукової діяльності М.І. Сластьон – особливості взаємодії серцевих глікозидів (дигітоксин, строфантин) і глюкокортикоїдів. Теоретичним підґрунтям для таких досліджень стала наявність у цих лікарських засобах подібної хімічної структури – циклопентанпергідрофенантрени. Завдяки сучасним дослідженням встановлено, що ці речовини належать до метаболітів. В організмі людини є дигіталісо- та строфантиноподібні речовини.

Чільне місце в наукових дослідженнях О.І. Черкеса довоєнного та повоєнного періодів посідало вивчення впливу серцевих глікозидів на вміст і перетворення в серцевому м'язі макроергічних фосфорних сполук, що відіграють важливу роль в енергетичному забезпеченні скоротливої функції міокарда. Так, М.А. Ангарська вивчала дію глікозидів на вміст і перетворення креатинфосфорної (КФ) й аденозинтрифосфорної (АТФ) кислот, що забезпечують енергією м'язового скорочення. Здійснені дослідження показали, що під впливом серцевих глікозидів кількість АТФ і КФ істотно не змінюється в інтактних тварин, але відновлюється за серцевої недостатності. Далі було з'ясовано (В.Ф. Мельникова, 1941), що строфантин і настоянка наперстянки збільшують у серці кролів вміст неорганічної фосфорної кислоти, натомість мало змінюють рівень АТФ і КФ. Аналіз цих змін уможливив припущення, що відносна стабільність у вмісті макроергів під впливом глікозидів обумовлена не зниженням утилізації енергії, а прискоренням ресинтезу цих речовин. За допомогою радіоізотопних методів було встановлено збільшення швидкості відновлення фосфорних сполук під впливом серцевих глікозидів. Поглиблені дослідження, спрямовані на виявлення особливостей дії глікозидів на ферменти гліколізу, циклу Кребса, термінального окиснювання, а також окисного фосфорилування (Н.М. Дмитрієва, К.І. Рубчинська, 1961), виявили, що серцеві глікозиди знижують активність низки ферментів в інтактних тварин

(альдолаза, фосфорилаза, фосфоглюкомутаза та ін.) і, навпаки, – сприяють нормалізації зниженої активності цих ферментів за умов експериментальної серцевої недостатності. О.І. Черкес показав, що основою активуючого впливу серцевих глікозидів на процеси енергоутворення є безпосередня дія глікозидів на функцію мітохондріального апарата в клітині. Це було підтверджено в спеціальних дослідках щодо вивчення впливу глікозидів на дихання і поєднане з ним окисне фосфорилування в мітохондріях, виділених із серцевого м'яза. За умов серцевої недостатності глікозиди нормалізують знижені за цієї патології процеси дихання і фосфорилування, причому інтенсивність дихання відновлюється більшою мірою [4, 13, 17].

Особливу увагу було приділено стану електролітного обміну під впливом цих речовин у разі серцевої недостатності. Встановлено розбіжності щодо дії терапевтичних і токсичних доз серцевих глікозидів. Токсичні дози виснажують запаси внутрішньоклітинного калію, тоді як терапевтичні – усувають внутрішньоклітинний дефіцит калію і нормалізують баланс натрію та хлору за серцевої недостатності, що визначає відому специфічність дії цієї групи речовин до транспорту електролітів через клітинну мембрану [17].

З'ясовано, що серцеві глікозиди спричиняють зниження вмісту саркоплазматичних білків, збільшення білків стріми і сприяють відновленню вмісту білкових фракцій міокарда, співвідношення і кількість яких значно змінюються за різних видів експериментальної серцевої недостатності [3]. У подальшому Н.О. Горчакова встановила нормалізуючий вплив серцевих глікозидів на вміст РНК за умови серцевої недостатності.

Встановлено також, що глікозиди спричиняють кількісні та якісні зміни в складі ліпідів міокарда, спричинені як дозою, так і умовами введення препаратів. Глікозиди знижують вміст загальних ліпідів (3-ліпопротеїдів, неестерифікованих жирних кислот) в інтактних тварин, що пояснюється підвищенням ліполітичної активності міокарда. Це посилює інтенсивність розпаду ліпідів, отже, збільшує їх використання міокардом [8].

Глибина змін визначається особливостями фармакодинаміки глікозидів, їх біотрансформації й іншими чинниками. Застосування серцевих глікозидів (строфантину, конвалітоксину) за гострої серцево-судинної недостатності гемодинамічного типу нормалізує змінену ліполітичну активність міокарда, вміст ліпопротеїдів, сприяє накопиченню фосфоліпідів і зниженню концентрації холестерину.

Дослідження з біохімічної фармакології серцевих глікозидів принесли Олександрові Іллічу світову славу. У середовищі вчених його називали «королем серцевих глікозидів». У 1965 р. в Москві відбувся I Всесоюзний з'їзд фармакологів. У президії з'їзду – видатні фармакологи і терапевти: С.В. Анічков, В.В. Закусов, Г.Н. Першин, М.Л. Біленький, Б.Є. Вотчал, Н.В. Каверіна і, звісно, О.І. Черкес. На першому пленарному засіданні з доповіддю

виступив академік Б.Є. Вотчал із проблем клінічної фармакології серцевих глікозидів. Він, зокрема, зазначив: «Я з великим хвилюванням роблю доповідь із цієї теми, тому що в президії сидить «король серцевих глікозидів» академік Черкес». Автор цієї статті також слухав цю доповідь і був гордий, що є учнем такого шанованого і всесвітньо відомого вченого.

У 50-ті роки О.І. Черкес та його співробітники (Н.М. Дмитрієва, М.І. Сластьон, М.Я. Тверська, В.А. Крементуло, С.Б. Французова, Н.О. Горчакова, К.І. Рубчинська) започаткували дослідження впливу серцевих глікозидів та інших серцево-судинних засобів (камфора, аскорбінова кислота, кофеїн, адреналін, кордіамін, коразол, кортизон, преднізолон) на функції і метаболізм нормального та патологічнозміненого міокарда. Ці дослідження стали передумовою для створення концепції про трофічну дію серцевих глікозидів з урахуванням їх сприятливого фармакотерапевтичного ефекту за серцево-судинної недостатності. В експериментальних дослідженнях було показано властивість серцевих глікозидів впливати на різні показники метаболізму міокарда: вуглеводно-фосфорний, електролітний, білковий і ліпідний обміни; активність ферментів гліколізу; рівень аденолових нуклеотидів; з'ясовано роль адренергічного медіатора в кардіотонічному ефекті цих речовин. Окрім досліджень на нормальному серці, проводили експерименти за умов спонтанної або штучно спричиненої серцевої недостатності. Строфантин і дигоксин відновлювали порушену серцеву діяльність, збільшуючи хвилинний об'єм серця, зменшуючи венозний тиск. У таких випадках одночасно відновлювалися і показники поглинання молочної кислоти до нормальних величин. Якщо ж функціональні порушення не усувалися строфантином і навіть посилювалися, прогресивно зменшувалося і споживання серцем молочної кислоти [3, 4, 8, 12, 13].

Великий комплекс поглиблених досліджень механізму дії серцевих глікозидів на різних рівнях функціональної та метаболічної організації дали змогу О.І. Черкесу і його співробітникам висунути оригінальну концепцію – найважливішим ефектом кардіотонічної дії глікозидів є їхній вплив на трофічні процеси в серці і здатність відновлювати метаболізм міокарда, змінений за серцевої недостатності, отже, впливати на діяльність серця й апарат кровообігу загалом. Трофічний ефект, на думку О.І. Черкеса, є одним з основних чинників у специфічній регулювальній дії серцевих глікозидів, що забезпечують нормалізацію як скоротливої активності міокарда, так і обміну речовин зміненого за серцевої недостатності.

Дигіталіс- та оубаїнподібні речовини організму

Відомий американський біохімік угорського походження, лауреат Нобелівської премії А. Сент-Дьєрді в 1953 р. припускав наявність в організмі

ендогенного дигіталісу [9]. Подібну думку висловлював ще в 1885 р. німецький фізіолог С. Рінгер.

За останні роки проведені дослідження, спрямовані на виявлення ролі в організмі людини дигіталіста оубаїноподібного чинників, можливості його виділення під впливом серцевих глікозидів. Встановлено, що підвищення продукції ендogenous дигіталісподібних сполук сприяє виникненню гіпертензії [14, 19].

Нині отримано експериментальні дані, що ендogenous оубаїн є новим стероїдним гормоном кори наднирників і гіпоталамуса, його виявлено практично в усіх тканинах, включаючи плазму крові. Дослідники дійшли висновку, що ця речовина за хімічною структурою та фармакологічною активністю нагадує отруту, яку виділили з африканських рослин *Ouabaio* і *Strophanthus gratus*. Щодо фізіології і патології ендogenous оубаїну, його ролі у взаємодії з іншими лікарськими засобами, то все це вивчено ще недостатньо.

Сучасні дослідження підтверджують спричинену ендogenous оубаїном сигнальну трансдукцію. Це доповнює дані щодо патогенезу серцевої недостатності, артеріальної гіпертензії, інших видів патологій, розширює можливості регулювати обмін солей і води в клітинах, що сприятиме ефективнішій терапії серцевої недостатності та артеріальної гіпертензії. Уже описано понад 300 природних кар-

діоактивних глікозидів. За міжнародною номенклатурою стероїдних сполук вони поділяються на карденоліди і буфадієноліди. Зниженню частоти ускладнень глікозидотерапії сприяло створення менш токсичних, а в ряді випадків – активніших напівсинтетичних кардіостероїдів із модифікованим гліконом, лактонним кільцем, геніновою частиною, а також аміностероїдів. Разом із тим такі препарати цілком не розв'язали проблему диференційованого лікування серцевої недостатності. Тому дедалі ширше використовуються високоефективні кардіотоніки неглікозидної природи.

Висновки

Втративши монопольне становище у фармакотерапії хронічної застійної недостатності серця, препарати кардіостероїдів, однак, не стали анахронізмом. Більш ніж двоохотлітній досвід їхнього експериментального дослідження і клінічного застосування в поєднанні з досягненнями сучасної фармакології та кардіології відкриває нові перспективи для цієї групи ліків. Цю впевненість обумовлює відкриття дигіталіс- та оубаїноподібних речовин організму, більш детальне вивчення їх клініко-фармакологічних властивостей сприятиме розробці нових ефективних метаболічних препаратів для лікування серцевої недостатності.

Список використаної літератури

- Бударин Л.И. Физическая химия и клиническая фармакология сердечных гликозидов [Текст] / Л.И. Бударин, И.И. Сахарчук, И.С. Чекман. – К.: Наукова думка, 1985. – 200 с.
- Вотчал Б.Е. Сердечные гликозиды [Текст] / Б.Е. Вотчал, М.Е. Слуцкий. – М.: Медицина, 1973. – 200 с.
- Горчакова Н.А. Белково-фракционный обмен в миокарде и механизм кардиотонического действия сердечных гликозидов [Текст] / Н.А. Горчакова, И.С. Чекман // Врач. дело. – 1977 – №3. – С. 77-84.
- Дмитриева Н.М. Действие сердечных гликозидов на некоторые ферменты углеводно-фосфорного обмена [Текст] / Н.М. Дмитриева. – К.: Здоров'я, 1965. – С. 28-35.
- Кардиотонические стероиды [Текст] / И.Ф. Макаревич, Н.В. Ковганко, И.С. Чекман, Г.В. Загорий. – Харьков: Оригинал, 2009. – 688 с.
- Меерсон Ф.З. Современные представления о механизме сокращения и расслабления сердечной мышцы [Текст] / Ф.З. Меерсон, В.И. Капелько // Успехи физиол. наук. – 1978. – №2. – С. 21-41.
- Механизмы кардиотонического действия сердечных гликозидов [Текст] / Ф.З. Меерсон, М.Г. Пшенникова, Л.А. Погосян [и др.] – Л.: Медицина, 1968. – 213 с.
- Полякова И.Ф. Действие сердечных гликозидов на некоторые стороны липидного обмена при сердечной недостаточности [Текст] / И.Ф. Полякова // Врач. дело. – 1973. – №2. – С. 22-24.
- Сент-Дьердьи А. Биоэнергетика [Текст] / А. Сент-Дьердьи. – М.: Физматиздат, 1960. – 155 с.
- Сердечные гликозиды [Текст] / Л.Т. Малая, И.Ф. Макаревич, К.В. Ковченко, Ю.Г. Горб. – Харьков: Основа, 1996. – 462 с.
- Сердечные гликозиды [Текст] / Н.В. Карсанов, П.А. Галенко-Ярошевский, Г.В. Сукоян, В.П. Карсанов. – М.: Медицина, 2004. – 400 с.
- Французова С.Б. Действие сердечных гликозидов и процессы адренергической медиации [Текст] / С.Б. Французова // Фармакология и токсикология. – 1977. – №6. – С. 733-745.
- Чекман И.С. Биохимическая фармакодинамика [Текст] / И.С. Чекман. – К.: Здоров'я, 2000. – 201 с.
- Чекман И.С. Ендogenous серцеві глікозиди [Текст] / І.С. Чекман, Н.О. Горчакова // Ліки. – 2006. – № 5-6. – С. 3-9.
- Чекман І.С. Історія лікознавства [Текст] / І.С. Чекман. – К.: Задруга, 2014. – 246 с.
- Черкес А.И. Сердечные гликозиды [Текст] / А.И. Черкес, В.Ф. Мельникова, Е.С. Розовская // В кн.: Руководство по фармакологии. – Л.: Медицина, 1961. – Т. 1. – С. 502-537.
- Черкес А.И. Фармакодинамика сердечных гликозидов в биохимическом аспекте [Текст] / А.И. Черкес // Достижения соврем. фармакологии. – 1976. – №2. – С. 73-96.
- Черкес А.И. Экспериментальные исследования по фармакологии сердца [Текст] / А.И. Черкес. – Харьков: Издание Украинского института экспериментальной медицины, 1941. – 179 с.
- Identification of endogenous ouabain in culture supernatant of PCI 2 cells [Text] / Y. Komiyama, N. Nishimura, J. Munakata [et al.] // Hypertens. – 2001. – Vol. 19. – P. 229-236.
- The cardiac sodium pump: structure and function [Text] / A.A. Me Donough, J.B. Velotta, R.H. Schwinger [et al.] // Basic Res. Cardiol. – 2002. – Vol. 97, Suppl. 1. – P. 119-124.
- The Na⁺/Ca²⁺ exchanger is essential for the action of cardiac glycosides [Text] / H. Reuter, S.A. Henderson, T. Han [et al.] // Circ. Res. – 2002. – Vol. 90. – P. 305-308.

Надійшла до редакції 10.07.2014

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDY OF CARDIAC GLYCOSIDES (SCIENTIFIC AND PEDAGOGICAL ASPECTS)

I.S. Chekman

Summary

The article presents the results of domestic and foreign scientists' experimental and clinical studies on cardiac glycosides. The need to tell in detail about clinical and pharmacological properties of cardiac glycosides during lectures and practical classes is emphasized.

Keywords: cardiac glycosides, properties, historical stages.