

Непрямые антикоагулянты в современной медицине: история открытия кумаринов

А.Н. Пархоменко

ГУ «Национальный научный центр "Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско" НАМН Украины», Киев

Открытие антагонистов витамина К (АВК) – кумаринов – явило собой не только новую страницу в понимании механизмов свертывания крови и предупреждении тромбозов, но и открыло новую эру в лечении целого ряда заболеваний, при которых патофизиологической основой развития или возникновения угрожающих жизни осложнений является тромбообразование. Это и острый инфаркт миокарда, тромбозы и эмболии в венозной системе сосудистого русла, ишемические инсульты на фоне фибрилляции предсердий, клапанные поражения сердца, структурные нарушения целостности магистральных артериальных сосудов, состояния после сосудистых шунтирующих операций и другие. За более чем 50-летний опыт использования АВК в клинической практике были проведены многочисленные исследования, которые позволили существенно улучшить методы диагностики протромботических состояний, определить оптимальные лабораторные критерии эффективности использования АВК. Вместе с тем, за это время проявились и недостатки данной терапии, ее ограничения, которые зачастую служат для практикующих врачей оправданием не назначения антикоагулянтной терапии и слабого контроля за ее эффективностью. Все вышеуказанное послужило основанием для разработки новых пероральных антикоагулянтов (НОАК), к которым относятся препараты с разным механизмом действия, не требующие проведения лабораторного контроля их эффективности. Они уже прошли клинические исследования и внедряются в практику здравоохранения. Значит ли это, что АВК ушли в прошлое? Конечно же нет. Они по-прежнему с успехом используются врачами при достаточно большом числе клинических состояний. Поэтому история их открытия и их вклад в современную медицину представляет большой интерес.

Все начиналось с заболевания крупного рогатого скота зимой 1920 г. в степных районах на границе Канады и США. Там разразилась эпи-

демия смертельных кровотечений, которая продолжалась на протяжении 2 лет. Наблюдавшийся феномен привлек внимание патолога Франка Шофилда (F. Schofield) из Ветеринарного колледжа в Онтарио (Канада). Несколько слов об этом необычном и целеустремленном человеке. Выходец из бедной семьи, родом из Ворвикшира (Англия), он в 17 лет эмигрировал в Канаду, где после нескольких лет работы на ферме поступил и закончил Ветеринарный колледж в Торонто, штат Онтарио. Несмотря на перенесенный в 1909 г. полиомиелит, он успешно закончил колледж и был оставлен в нем для дальнейшей работы. После написания диссертационной работы в 1916 г. Ф. Шофилд уехал в Корею преподавать в медицинском колледже Сеула. Там он также занимался миссионерской деятельностью, поддерживал корейцев в их борьбе за независимость от Японии. Через 4 года Ф. Шофилд вернулся в Канаду и продолжил активную научную и преподавательскую деятельность. Приблизительно в это же время появились сообщения о «геморрагической болезни коров», которую связывали с бактериальной инфекцией и развитием септицемии. После предварительных исследований и посещений ферм с заболевшими животными Ф. Шофилд отверг бактериальную природу заболевания и высказал предположение, что проблема связана с сеном, получаемым из сладкого клевера *Melilotus alba Desv.* и *Melilotus officinalis (Leguminosae)*. При этом коровы в течение года поедали любую свежую траву на пастбищах и у них не было никаких проявлений заболевания. После ряда экспериментов Ф. Шофилд установил, что болезнь связана с токсической субстанцией, образующейся при гниении клевера и вызывающей нарушения свертывания, кровотечения. Эти сведения были опубликованы в солидном журнале Американской ветеринарной медицинской ассоциации в 1924 г. [1]. Сегодня известно, что свежий клевер содержит вещество кумарин, который придает ему характерный запах и явля-

ется безвредным. В процессе гниения во время образования силоса, заготавливаемого для корма коров в зимний период времени, кумарин преобразуется в токсичное вещество, вызывающее заболевание коров – «болезнь сладкого клевера». В дальнейшем Ф. Шофилд был профессором бактериологии и патологии. Он успешно изучал состояния, связанные с нарушениями питания, бактериальные и вирусные инфекции. Кроме того, продолжал активно поддерживать корейскую церковь, студентов из этой страны, а после выхода на пенсию в 1955 г. вернулся в Южную Корею для продолжения работы. После его смерти в Сеуле в 1970 г. он был похоронен на Национальном кладбище республики Корея [2].

Продолжение нашей истории связано с именем Ли Родерика (Lee M. Roderick), который работал приблизительно в это же время (конец 20-х годов) на Экспериментальной сельскохозяйственной станции в штате Дакота (США). Он заинтересовался проблемой геморрагического

диатеза у коров, потреблявших сгнивший сладкий клевер. Этот интерес носил сугубо практический характер, поскольку окружающие фермеры настойчиво «рекомендовали» ему заняться этой проблемой, уносящей поголовье их скота. Вместе со своим коллегой Артуром Шальком (A. Schalk) он обнаружил, что у больных коров отмечается удлинение времени свертывания крови, которое уменьшается при переливании крови здорового животного. Авторы связали это с недостатком одного из факторов свертывания крови – предшественника тромбина протромбина [3].

Здесь следует остановиться на другом важном открытии того времени – новом методе оценки свертывания крови, который изобрел Арман Квик (Armand Quick) и основывался на оценке протромбинового времени [4]. Практическому внедрению его работы способствовали исследования Гарри Смита (H. Smith) с соавторами из университета штата Айова по количественной оценке предшественника фактора

JOURNAL OF THE American Veterinary Medical Association

FORMERLY AMERICAN VETERINARY REVIEW

(Original Official Organ U S. Vet. Med. Ass'n.)

H. Preston Hoskins, Secretary-Editor, 735 Book Building, Detroit, Mich.

C. H. STANGE, President, Ames, Iowa.

M. JACOB, Treasurer, Knoxville, Tenn.

Executive Board

GEO. HILTON, 1st District; T. E. MUNCE, 2nd District; D. S. WHITE, 3rd District;

J. A. KIERNAN, 4th District; C. E. COTTON, 5th District; B. W. CONRAD,

6th District; CASSIUS WAY, Member at Large, CHAIRMAN.

Subcommittee on Journal

D. S. WHITE

J. A. KIERNAN

The American Veterinary Medical Association is not responsible for views or statements published in the JOURNAL, outside of its own authorized actions.

Reprints should be ordered in advance. Prices will be sent upon application.

Vol. LXIV, N. S. Vol. 17

February, 1924

No. 5

свертывания тромбина – протромбина [5]. Получение же А. Квиком сухого вещества тромбопластина (из экстракта мозга кроликов) со стандартизованной активностью позволило количественно оценивать степень выраженности расстройств гемокоагуляции. В дальнейшем его работы послужили основой для разработки современных лабораторных методов контроля антикоагулянтной активности не прямых антикоагулянтов – протромбинового индекса и международного нормализационного отношения (МНО). После общения с рядом ученых, изучав-

ших геморрагические состояния у коров и цыплят, он произвел эксперименты с изучением протромбинового времени и показал связь геморрагического диатеза с недостатком протромбина в организме больных животных [6].

Продолжением этой темы могут служить исследования датского ученого – физиолога и биохимика – Генрика Дама (Hinrik Dam), изучавшего геморрагические диатезы у цыплят, находящихся на искусственном вскармливании. Он доказал, что недостаток стеролов в питании цыплят вызывает недостаток некоего вещества,

A PROBLEM IN THE COAGULATION OF THE BLOOD

“SWEET CLOVER DISEASE OF CATTLE”

LEE M. RODERICK

From the North Dakota Agricultural Experiment Station

Received for publication November 29, 1930

The attention of research workers on animal diseases was directed some years ago to the occurrence of losses among cattle which were fed on hay or silage made from sweet clover. Such forage has been found to be of poor quality for it was spoiled, moldy and damaged. It is evident that the sweet clover acquires specific disease-producing properties when it spoils in the curing process. Sweet clover disease which is the clinical entity which results from the feeding of such spoiled feed has been found only on those farms where that forage was used for feed and it is regularly produced by the feeding of cattle and rabbits with the hay or silage secured from farms where the losses have occurred. Properly cured sweet clover appears to be quite free from danger inasmuch as it may be fed to animals for long periods without the appearance of the specific alteration in the blood. Serious losses are reported from time to time with the condition so that the problem has an economic significance.

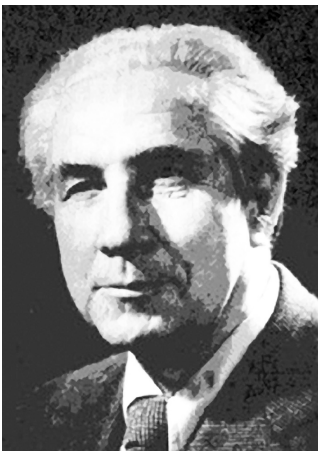
The disease is characterized by the development of a gradually increasing prolongation in the time required for the blood of the animals to coagulate when it is drawn into tubes or in the bleeding time of injuries and wounds. When the condition proceeds to the usual fatal termination, it is from hemorrhage either in the tissues of the body or from surgical or accidental wounds, as shown by these illustrations. A cattleman dehorned 80 calves fed on sweet clover and 65 died of hemorrhage within a day or two. The active, well developed calf born of a cow fed for 13 days on damaged sweet clover died of hemorrhage 28 hours after birth. Twenty-five young bulls, varying in age from 8 to 14 months were castrated and 12 died of internal hemorrhages.

The work reported here deals primarily with the study of the alterations involved in the coagulation of the blood. Obviously, the clinical, microbiologic, agronomic and pathologic aspects of the problem cannot be presented here. Further information on those aspects is included in another publication (Roderick and Schalk, 1931). Certain data are interesting from a physiologic viewpoint so that this phase of the work is presented in order that it may come directly to the attention of physiologists.

участвующего в процессе свертывания крови [7]. В дальнейшем это вещество выделили, исследовали и назвали витамином К, за что он с другим ученым Е. Дойси (E. Doisy) в 1943 г. получили Нобелевскую премию. Сегодня врачи используют витамин К как антидот при передозировке непрямым антикоагулянтам или в случаях недостатка протромбина крови.

Следующий этап исследований связан с именем Карла Пауля Линка (Karl Paul Link), своеобразной и беспокойной личностью, изучавшей сельскохозяйственную химию в Университете штата Висконсин. После его окончания в 1922 г. и защиты диссертации в 1925 г. стажировался в Европе – Шотландии, Австрии, Швейцарии. Его наставниками были известные ученые и Лауреаты Нобелевской премии Фриц Прегль (Грац, Австрия) и Пауль Каррер (Цюрих, Швейцария) (Fritz Pregl, Paul Karrer). В период пребывания в Швейцарии у К. Линка развился первый эпизод туберкулеза, в связи с чем он некоторое время лечился в Давосе. После возвращения из своей поездки в Европу в 1927 г. К. Линк получил должность ассистента, а затем и профессора биохимии в Университете Висконсина. Как К. Линк позднее описывал в своих воспоминаниях [8], однажды к нему в лабораторию приехал живущий неподалеку фермер и привез с собой умершую телку, молочное ведро с несвернувшейся кровью и кучей полуперегнившего сена. Местный ветеринар сказал фермеру, что у его коровы классический случай «болезни сладкого клевера». Фермер не согласился с диагнозом ветеринара, отметив, что его корова несколько лет ест один и тот же корм и до

этого не было проявлений никакой болезни. Тогда ветеринар посоветовал обратиться за советом на Экспериментальную сельскохозяйственную станцию. Однако на момент приезда фермера станция была закрыта, и фермер стал искать кого-то в расположенном рядом здании биохимической лаборатории. Там он и столкнулся с профессором К. Линком. Профессор, внимательно выслушав фермера и вспомнив публикации о «болезни сладкого клевера», посоветовал последнему прекратить кормить коров полусгнившим сеном. После того как фермер покинул профессора в расстроенных чувствах, его германоязычный студент Вильгельм Шоеффель (Wilhelm Schoeffel) обнаружил оставленные фермером пучки полусгнившей соломы, ведро с несвернувшейся кровью и предложил поискать неизвестное вещество, вызывающее заболевание у коров. На этот поиск у профессора и его студента ушло 6 лет – с 1933 по 1939 гг. В гниющем клевере они обнаружили множество неизвестных ранее веществ органического происхождения и только в 1939 г. студенты Марк Стахманн (Marc Stahmann) и Гарольд Кэмпбелл (Harold A. Campbell) выделили первое вещество с антикоагулянтными свойствами в виде кристаллов – кумарин. Затем К. Линк и его сотрудники произвели анализ химической структуры кристаллов, оценили биохимические свойства открытого вещества, а Г. Кэмпбелл в 1939 г. на этом материале защитил диссертационную работу. В 1940 г. Чарльз Хубнер (Charles Huebner) вместе с Марком Стахманном из кумарина синтезировали новый антикоагулянт – гидроксикумарин или дикумарол [9]. Под этим назва-



The Discovery of Dicumarol and Its Sequels

By KARL PAUL LINK, PH.D.

THE STORY of Dicumarol* has been told several times by me in the past 17 years, and often by others. Like any good story it need not be told in exactly the same manner each time. In Wisconsin it has become a kind of legend. I shall consider only the high water marks of certain chapters.

It was recognized by Schofield and Roderick that the disease was reversible. It could be controlled in cattle by the withdrawal of the spoiled hay from the diet and by transfusion of blood freshly drawn from normal cattle, provided the hemorrhagic extravasation had not proceeded too far. Indeed, they

Профессор Карл Линк (обе фотографии) и его воспоминания [8] об открытии непрямым антикоагулянтам кумаринов.

нием компании Эббот и Лили в 1942 г. начали коммерческий выпуск препарата.

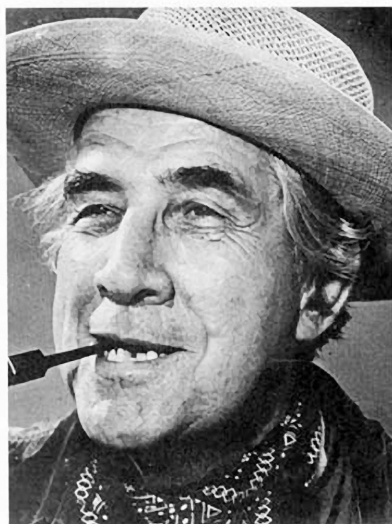
В это же время в лаборатории К. Линка было обнаружено, что недавно открытый (в 1939 г.) витамин К способен противодействовать эффектам дикумарола. В дальнейшем продолжались исследования по поиску других аналогов дикумарола и среди них был синтезирован аналог № 42, известный сейчас под названием варфарина. В связи с его выраженным антикоагулянтным действием и достаточно высокой токсичностью профессор К. Линк вначале не обратил внимание на это средство как не перспективное для применения у человека и не планировал его патентовать. Однако его бывший студент, ставший во время отсутствия профессора в начале 1945 года (у него обострился туберкулезный процесс) исполняющим обязанности заведующего лаборатории, настоял на патентовании вещества, которое получило название «варфарин» – WARFARIN: Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF) + ARIN (последние буквы в слове coumarin) [10].

Сам профессор К. Линк, даже приобретает широкую научную известность после открытия варфарина, долгие годы оставался таким же экстравагантным и непредсказуемым, как и многие годы назад. Современники вспоминают,

что хотя Линк в период маккартизма после Второй мировой войны принадлежал к коммунистической партии США, власти его не трогали. А сам он часто ходил на университетские лекции в шортах. Несмотря на хроническое заболевание (туберкулез) он до 1971 г. оставался действующим профессором. К. Линк, прожив интересную и творческую жизнь, умер у себя дома от прогрессирующей сердечной недостаточности в 1978 г.

Вместе с тем, само открытие варфарина не явилось долгожданным и ожидаемым в сфере медицины – вначале вещество не имело доказанной активности против витамина К и предполагалась его высокая токсичность, что ограничивало использование в лечении больных. Поэтому с 1948 г. варфарин начали применять в качестве крысиного яда. И только с начала 50-х годов прошлого века его стали использовать как лекарство (под названием «Кумадин») с целью уменьшения свертываемости крови. Известный исторический пример относительно внедрения препарата в клиническую практику – лечение варфарином президента США Дуайта Эйзенхауэра по поводу острого инфаркта миокарда в 1955 г.

С того времени непрямые антикоагулянты (кумарины) нашли широкое применение в медицине и было обнаружено много разновидностей молекул со свойствами антагонистов витамина К. В настоящее время они используются при лечении заболеваний клапанного аппарата сердца, инфаркта миокарда, венозного тромбоза, предупреждения инсульта при фибрилляции предсердий, вызывая снижение его риска до 64 %. И даже сегодня, когда все шире внедряются более удобные для использования новые пероральные антикоагулянты, превзойти по эффективности АВК достаточно сложно. При этом остается открытым вопрос взаимозависимости стоимости и эффективности лечения. Думаем, что и сейчас АВК, как эффективные средства профилактики и лечения протромботических состояний, сохраняют свое лидирующее место. Другое дело, как мы научились использовать их потенциал (критическое значение имеет пребывание МНО 2–3 в пределах свыше 65 % времени лечения), а также предвидеть и предупреждать риски геморрагических осложнений.



Photograph by Edwin Stein, Madison, Wisconsin

Karl Paul Link

Профессор Карл Линк (обе фотографии) и его воспоминания об открытии непрямых антикоагулянтов кумаринов [8].

Література

1. Schofield F. Damaged sweet clover: The cause of a new disease in cattle stimulating hemorrhagic septicemia and blackleg // *J. Am. Vet. Assoc.*– 1924.– Vol. 64.– P. 553–575.
2. Smith D.L.T. Francis William Schofield, 1899–1970 // *Vet. Path.*– 1971.– Vol. 8.– P. 282–288.
3. Roderick L.M. A problem in the coagulation of the blood; «sweet clover disease of the cattle» // *Am. J. Physiol.*– 1931.– Vol. 96.– P. 413–416.
4. Quick A.J., Stanley-Brown M., Ban-Croft F.W. A study of the coagulation defect in hemophilia and in jaundice // *Am. J. M. Sc.*– 1935.– Vol. 190.– P. 501.
5. Warner E.D., Brinkhous K.M., Smith H.P. A quantitative study of blood clotting: Prothrombin fluctuations under experimental conditions // *Am. J. Physiol.*– 1936.– Vol. 114.– P. 667.
6. Quick A.J. The coagulation defect in sweet clover disease and in the hemorrhagic chick disease of dietary origin: A consideration of the source of prothrombin // *Am. J. Physiol.*– 1937.– Vol. 118.– P. 260.
7. Dam H. Antihemorrhagic vitamin of the chick: occurrence and chemical nature // *Nature.*– 1935.– Vol. 135.– P. 652–653.
8. Link K.P. The discovery of dicumarol and its sequels // *Circulation.*– 1959.– Vol. 19 (1).– P. 97–110.
9. Stahmann M.A., Huebner C.F., Link K.P. Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. V. Identification and synthesis of the hemorrhagic agent // *J. Biol. Chem.*– 1941.– Vol. 138 (2).– P. 513–527.
10. Burris R.H. Biographical Memoir of Karl Link // *National Academy of Sciences, Washington, DC.*– 1994.– Vol. 65.– P. 176–195.