VALDIS MIKAŽANS,

ANTONS SKUTELIS, ARIS LĀCIS,

ALDIS PUĶĪTIS, HELENA MIKAŽĀNE

IESKATS KARDIOLOĢISKO LĪDZEKĻU IZPĒTES VĒSTURES LAPPUSĒS LATVIJĀ 20. GS. OTRAJĀ PUSĒ*

Zāļu radīšanai un izpētei Latvijā ir senas un godpilnas tradīcijas, tikpat senas kā medicīnai un aptieku mākslai. Kopš 1357. gada Rīgā darbojas aptiekas, pirmās šajā Eiropas reģionā. Aptiekas tajos laikos bija galvenās vietas, kur tika gan pētītas, gan ražotas zāles. Tajās strādāja arī pirmais latviešu cilmes zinātnieks – mediķis, ķīmiķis, farmaceits un botāniķis, vēlāk Tartu universitātes profesors un rektors Dāvids Hieronīms Grindelis (1776–1836), kurš 1803. gadā Krievijā sāka izdot pirmo ķīmijas žurnālu un nodibināja pirmo farmācijas biedrību. Rīgā 1801. gadā savus pazīstamos osmozes pētījumus veica arī D.H. Grindeļa draugs G.F. Parrots (1767–1852), kas vēlāk kļuva par Tartu universitātes pirmo rektoru. Daudzi Latvijas farmaceiti un ārsti mācījās pie pirmā latviešu izcelsmes farmakologa Osvalda Šmīdeberga (1839–1921), kas pamatoti tiek uzskatīts par eksperimentālās farmakoloģijas pamatlicēju. Rīgas Politehnikumā savu zinātnisko augšupeju (1881–1887) sāka vēlākais Nobela prēmijas laureāts (1909) Vilhelms Ostvalds (1853–1932), fizikālās ķīmijas pamatlicējs un homogēnās skābju-bāzu katalīzes likuma (1884) autors. Viņa skolnieks Pauls Valdēns (1863–1957), kas Rīgā strādāja vairāk nekā 30 gadu (1885–1919), veica atklājumu stereokīmijā (Valdena apgriezenība), lika pamatus neūdens šķīdumu elektroķīmijai (Valdena likumi), ieviesa jēdzienus “solvatācija” un “solvolīze”; 1919. gadā bijis Latvijas augstskolas pirmais rektors. Latvijas Universitātē, vēlāk arī Rīgas Medicīnas institūtā strādāja R. Krimbergs, E. Rencis, K. Rudzītis, kuru devums mūsdienu zāļu izpētē nav noliedzams [23, 24, 25, 27].

Ir pagājis ceturtdaļgadsimts kopš Latvijas Kardioloģijas institūta (LKI) un tā Farmakoloģijas laboratorijas (FL) izveidošanas. LKI FL ir tieša M. Beļņikija dibinātās, ilgus gadus A. Ķimeņa un M. Artjuhas vadītās RMI Ķīmiskās farmakoloģijas problēmu laboratorijas pēctece. Šās laboratorijas zinātniskie vadītāji ilgus gadus bija profesors M. Melzobs (1965–1971) un profesors J. Šusters (1971–1988).

* Veltīts akadēmiķa S. Hillera 90. gadadienai un Latvijas Kardioloģijas institūta Farmakoloģijas laboratorijas 25 darba gadiem.

FL darbinieki – V. Mikažans, A. Skutelis, A. Puķītis, T. Andrejeva, I. Veselovs, I. Bičkovs, M. Ērenšteina, J. Karaševska, E. Pūle – ir Latvijas pirmās pēckara paaudzes farmakologu profesoru J. Šustera un M. Melzoba un terapeita profesora N. Andrējeva skolnieki. Dibinot FL, tika noteikti darbības galvenie virzieni: jauno savienojumu skrīnings; jaunu zāļu izstrāde un klīniskā izpēte, to darbības efektivitātes paaugstināšanas iespēju meklējumi; zāļu darbības mehānismu izpēte; jaunu, efektīvāku sirds un asinsvadu slimību zāļu izpētes metožu izveide [2, 4, 18, 19]. FL galvenie zinātniskās sadarbības partneri bija LZA OSI, ZRA *BIOLAR*, RSU, LU un Viļņas universitāte – zinātniskie centri, kuru struktūrās darbojās S. Hillera līdzgaitnieki un skolnieki [2, 21, 22].

Atskatoties nesenākajā pagātnē, varam secināt, ka Rīgas tapšanu par pasaules nozīmes zāļu izveides un pētīšanas centru lielā mērā noteica profesora Solomona Hillera (1915.14.I – 1975.7.VI) radītā un izveidotā Latvijas Organiskās sintēzes institūta darbība. Rīgā jau gandrīz 50 gadu darbojas 1957. gadā dibinātais Organiskās sintēzes institūts (OSI), kas bij. PSRS bija viens no vadošajiem centriem jaunu sintētisku ārstniecības līdzekļu meklējumos, izveidoja un ieviesa daudzus mūsu valstī pazīstamus medicīniskos preparātus, t.sk. furacilīnu, PASS, fluorafūru, furaginū, foridonu, mildronātu. Šajā institūtā strādāja un izveidojās daudzi talantīgi Latvijas organiskās ķīmijas speciālisti, kuri kļuva pazīstami visā pasaulē. Tajā ir strādājuši mūsu izcilākie zāļu molekulu sintezētāji – profesors Gustavs Vanags (ciklisko diketonu, 1,3-indandiona savienojumu ķīmijā) un profesors Solomons Hillers (medicīniskajā ķīmijā un heterociklisko savienojumu ķīmijā) [26, 30]. S. Hillera galvenās intereses zinātnē un izgudrošanas jomā bija jaunu ārstniecisko līdzekļu sintēze. Viņš nevarēja pieļaut, ka ķīmiskais savienojums ar vērtīgām īpašībām nerastu ceļu pie patērētāja. Lai cik tas neprasītu pūļu, darbs tika novests līdz galam. Solomons Hillers vienmēr prata atrast oriģinālu tehnoloģisku risinājumu un nodrošināt tā ātru ieviešanu ražošanā [29]. Ne mazāk pazīstami ir arī profesora S. Hillera sapulcētie farmakologi – A. Ķimenis, S. Ģērmāne, V. Kluša. Pieminot Solomonu Hilleru, Latvijas Zinātņu akadēmija ir iedibinājusi Solomona Hillera balvu par sasniegumiem biomedicīnā un jaunu medikamentu meklējumos.

20. gs. astoņdesmitajos gados katrs ceturtais jaunais medicīniskais preparāts bij. PSRS tika radīts LZA OSI un izstrādāts tā Eksperimentālajā rūpnīcā. Solomona Hillera ideja apvienot vienotā kompleksā akadēmisko institūtu un ražojošu rūpnīcu tā laika PSRS zinātnes organizācijā bija jauna un progresīva. Šāda apvienība izrādījās neparasti veiksmīga un auglīga. Turpmākās darbības pamatā liela nozīme bija arī sekmīgai rūpnīcas izvēlei un attīstībai. LZA OSI Eksperimentālās rūpnīcas, kuras krusttēvos stāvēja un attīstību veicināja profesors Solomons Hillers, izgudrošanas vēsture ir samērā ilgstoša, balstīta uz Latvijas zāļu ražotāju tradīcijām.

1946. gada 20.decembrī tika pieņemts lēmums par Latvijas PSR Pārtikas rūpniecības ministrijas Vitamīnu un hormonu rūpnīcas nodošanu LZA pārziņā. Pieņemtais lēmuma motīvs – uz šīs rūpnīcas bāzes izveidot Eksperimentālo vitamīnu rūpnīcu. Rūpnīcas toreizējā produkcija – pārtikas koncentrāti, sojas mērce, mežrozīšu sīrups, alus raugs, mikroelementu maisījums lopbarībai – visai maz atgādina to produkciju,

ko šodien ražo *Grindeks* – LZA OSI Eksperimentālās rūpnīcas pēctecis. 1957. gada 2. janvārī Eksperimentālo vitamīnu rūpnīcu iekļāva OSI sastāvā, izveidojot Latvijas Zinātņu akadēmijas OSI Eksperimentālo rūpnīcu, kurā Solomona Hillera vadībā sākās institūtā sintezēto preparātu ražošana.

OSI direktors LZA akadēmiķi Solomons Hillers par savas darbības vadmotīvu, veidojot institūta eksperimentālo bāzi, noteica fundamentālo pētījumu un zinātnisko izstrādņu ieviešanu ražošanā. Rūpnīca jau kopš tās dibināšanas strādā pēc saimnieciskā aprēķina principiem. Uzņēmuma gūtā peļņa tika izmantota jaunas produkcijas – sintētisko ārstniecības vielu ražošanas pamatu radīšanai un nostiprināšanai. Rūpnīcā sāk strādāt pirmie ķīmiķi, 1958. gadā tika izveidots ķīmiskais cehs. Pirmās zāles, kuras tika ražotas jau 50. gadu beigās, sadarbībā ar OSI darbiniekiem, bija fenilīns, omefīns, furazolidons, furadonīns un TioTEFA. Atbilstoši jaunizveidotā institūta pētījumu virzieniem sākās nopietns darbs farmaceutisko un pretvēža preparātu izstrādāšanā. Vienlaikus ar zāļu vielu ražošanu atbilstoši tā laika iespējām rūpnīcas vadība, profesora S. Hillera mudināta, domāja arī par gatavo zāļu formu ražošanu. Ķīmiskajā cehā tika izveidots tablešu ražošanas iecirknis. Pakāpeniski notika pāreja uz jaunu sintētisku preparātu ražošanas tehnoloģiju. Sākās daudzus institūtā izstrādāto jauno preparātu apgūšana un to tehnoloģiju izstrāde, daudzus no tiem ieviesa lielražošanā citos bij. PSRS rūpniecības uzņēmumos. 1964. gadā tika veikta pretvēža preparāta aktīvās vielas florafūra pirmā ķīmiskā sintēze. 60. gadu otrajā pusē OSI paplašinājās pētījumi peptīdu ķīmijā. Sešdesmito gadu pirmajā pusē tika uzsākta psihofarmakoloģisko preparātu izstrāde un ražošana, ko *Grindeks* turpina darīt vēl šodien. 1965. gadā rūpnīca pārgāja tikai uz organiskās sintēzes produktu ražošanu. Sešdesmitajos gados kopumā izstrādāja aptuveni 30 dažādu preparātu un to tehnoloģijas, kā arī uzsāka šo preparātu ražošanu. 1972. gadā tika noslēgti pirmie sadarbības līgumi ar Japānas farmaceutiskajiem uzņēmumiem "*Iskra Industry*" un "*Taiho Pharmaceutical*" par florafūra piegādi. Pretvēža preparāts florafūrs sintezēts OSI un ir uzskatāms par institūta un rūpnīcas sadarbības lielāko veiksmi. Sintēzes autori – Regīna Žuka, Mārgers Līdaka un Solomons Hillers. 1973. gadā OSI pievienoja Rīgas Medicīnisko preparātu rūpnīcu. Ražošanā ieviesa molekulārās bioloģijas un mikrobioloģijas laboratorijas izstrādes, kā arī risināja jautājumus par gatavo zāļu formu izstrādi un ražošanu. S. Hillera idejas par zinātnes un prakses vienotības nozīmi zāļu izstrādē netiek aizmirstas arī pēc viņa nāves. Septiņdesmitajos gados tika izveidots bij. PSRS pirmais peptīdu cehs. Šajā laikā rūpnīcā ražoto zāļu klāstam nāca klāt jaunas preparātu grupas – zāles sirds un asinsvadu slimību ārstēšanai [26]. Līdztekus Eksperimentālajai rūpnīcai sekmīgi auga un attīstījās OSI. 70. gados vēl ar profesora S. Hillera līdzdalību aizsākās oriģinālpreparāta mildronāta sintēzes vēsture. Mildronāta "tēvs" ir S. Hillera skolnieks, pašreizējais OSI direktors akadēmiķis Ivars Kalviņš, kurš ir mantojis ne vien S. Hillera amatu, bet arī viņa darba stilu, mērķtiecību un, zināmā mērā, arī zinātniskās intereses. Ivara Kalviņa galvenās zinātniskās intereses saistās ar jaunām fizioloģiski aktīvām vielām sirds un asinsvadu, CNS un onkoloģisko slimību ārstēšanai, heterociklisko savienojumu un

aminoskābju analoģu ķīmiju, jaunu zāļu vielu darbības bioķīmiskiem mehānismiem [27]. 1985. gadā OSI Eksperimentālā rūpnīca un Rīgas Medicīnisko preparātu rūpnīca tika administratīvi apvienotas. Par apvienotās rūpnīcas vadītāju kļuva OSI direktora vietnieks Valdis Jākobsons, tagad – PAS *Grindeks* valdes priekšsēdētājs. OSI Eksperimentālā rūpnīca izveidojās par vienu no lielākajiem zāļu pētniecības centriem bij. PSRS, vienlaikus kļūstot arī par vairāku grupu medikamentu ražotāju. Astoņdesmitajos gados katrs ceturtais jaunais medicīniskais preparāts bij. PSRS tika radīts LZA OSI un tā Eksperimentālajā rūpnīcā. Kopskaitā izstrādāti vairāk nekā 60 jaunu preparātu, no kuriem 17 ir oriģināli un patentēti [26]. Šos preparātus pētī un vērtē gan Latvijas farmakologi, gan ārsti.

Īpaši jāatzīmē, ka Solomona Hillera vadībā sintezētās zāļu molekulas ir dzīvas un darbojas vēl šodien.

No tūkstošgades mijas sliekšņa ir labi saskatāma dibinātāja un direktora (1957–1975) akadēmiķa profesora Solomona Hillera nozīme un loma 1977. gadā dibinātā Latvijas Kardioloģijas institūta (LKI) darbības virzienu iezīmēšanā. It īpaši tie redzami un izpaužas autoru pārstāvētās LKI Farmakoloģijas laboratorijas izveidē, darbības virzienu izvēlē un rezultātos. Kolēģu un laikabiedru atmiņā ir saglabātā Solomona Hillera atziņa par zinātni un zāļu radīšanu: "*Medicīniskos preparātus vajag konstruēt, balstoties uz konkrētu zinātnisku hipotēzi, un šīs hipotēzes pareizību vajag pārbaudīt bioloģiskā eksperimentā*" tika īstenota [29].

Lielā mērā pateicoties S. Hillera darbībai un viņa izveidotā un vadītā institūta panākumiem, par vienu no trim kardioloģijas institūta darbības galvenajiem virzieniem kļuva jaunu kardioloģisko preparātu radīšanu.

Bez kolektīva darba nav iespējams neviens būtisks atklājums. Edisonu laiks ir pagājis, vientuļiem meklētājiem nozīme bija tehnikas progressa pirmsākumos. Mūsdienu zinātnes un tehnikas īpatnība ir tā, ka nozīmīgu ideju realizācija prasa daudzu cilvēku kopīgu darbu. Ja tam traucēs egoisms un skaudība, tad zinātnes un tehnikas progress nebūs iespējams [29]. Atminot šo S. Hillera vēlējumu, LKI FL izveidojās cieša sadarbība ar vairākiem S. Hillera skolniekiem un darba turpinātājiem – G. Duburu, I. Kalviņu, I. Brodu u.c. Šodien daudzi no viņiem strādā citu valstu zinātniskās laboratorijās. Neapšaubāmi lielākie un pazīstamākie Solomona Hillera panākumi ir pretmikrobu un pretvēža preparāti. Laikā, kad tika radīts un uzplauka OSI, šīs grupas preparāti bija aktuālākie. Mūsdienu kardioloģijas panākumu un sasniegumu būtisks priekšnosacījums ir tās farmakoloģiskais nodrošinājums [3, 7, 21]. Jau pirmajos OSI pastāvēšanas gados S. Hillers spēja paredzēt pieaugošo vajadzību pēc sirds līdzekļiem. Sirds un asinsvadu slimību ārstēšana arī tūkstošgades mijā ir viena no svarīgākajām mūsdienu medicīnas problēmām pasaulē un Latvijā. 2001. gadā Latvijā no kopējā nāves cēloņu skaita 55% gadījumu bija sirds un asinsvadu slimības [1]. Vadoša loma sirds slimību profilaksē ir farmakoterapijai. Klīnika pieprasa arvien efektīvākus, drošākus un selektīvāk darbojošos preparātus. Nozīmīgu ieguldījumu kardioloģisko preparātu izpētē un klāstā ir devuši arī Latvijas zinātnieki – Latvijas Kardioloģijas institūta un tā Farmakoloģijas laboratorijas pētnieki. Jaunu zāļu radīšanā galvenais ir ideja, kuru reāli var ģenerēt tikai, izmantojot

zināšanas, kas gūtas vairāku zinātņu – molekulārās bioloģijas, bioķīmijas, farmakoloģijas, farmācijas, medicīnas un ķīmijas – saskarsmē. Tam nepieciešams ne daudz plašāks skatījums uz problēmu nekā ikdienas redzējums, lūkojoties no kādas konkrētas zinātnes nozares viedokļa. Un protams – arī dievišķā dzirksts [27]! Analizējot kopējās sadarbības perspektīvas un iespējas, par prioritāriem izvirzīti šādi jautājumi:

- vai Latvijas ķīmiķu tradicionāli pētītās savienojumu grupas ir arī jauni kardioloģiski aktīvi līdzekļi;
- kādas jaunas iespējas sirds slimību farmakoterapijā ir kalcija antagonistiem;
- kādas iespējas sirds slimību farmakoterapijā ir karnitīna prekursoru analogiem;
- vai jauna zāļu forma vai zāļu kombinēta lietošana var mainīt to efektivitāti un indikācijas;
- kādi zāļu darbības mehānismi nosaka to farmakoloģiskās efektivitātes palielināšanos;
- vai ir iespējams modernizēt un vienkāršot zāļu izpēti, izstrādāt jaunas izpētes metodes;
- kāda ir preklīnisko un klīnisko pētījumu rezultātu korelācija.

Realizējot šo programmu, iegūti un farmakoloģiski izpētīti jauni oriģināli preparāti ar antianginālu, antiaritmisku, antihipertonisku un kardioprotektīvu darbību: foridons, mildronāts, kvaciklīns u.c. trimetilhidrazīnija propionāta un 1,4-dihidropiridīna atvasinājumi, orotskābes sāļi (nātrija orotāts), benzo-1,4-dioksāna, benzilamīna atvasinājumi, N-aizvietotie izatīni. Izpētītas ķīmiskās uzbūves un darbības sakarības šo savienojumu rindās [4, 8, 9, 22].

Pirmo reizi ir iegūti dati par iespējamo antianginālo darbības mehānismu dažiem benzo-1,4-dioksāna, fibrīnskābes, nukleīnskābju komponentus saturošo, orotskābes un trimetilhidrazīnija atvasinājumiem [21, 22].

Līdztekus tradicionālo preklīniskās un klīniskās izpētes metožu izmantošanai, FL ir izstrādāta un ieviesta oriģināla metode kardiotropās darbības izvērtēšanai, kas balstīta uz kardiomiocītu kodolu spēju mainīt gaismas dubultlaušanu [17].

Pamatojoties uz eksperimentālo un klīnisko pētījumu rezultātiem, zāļu reģistru papildināja jauni Latvijā radīti oriģināli preparāti foridons un mildronāts. Kopumā preklīnisko pētījumu rezultāti tika izmantoti, rekomendējot klīniskai izpētei 9 jaunus preparātus un to jaunas zāļu formas, kas būtiski paplašināja zāļu lietošanas indikācijas [11, 22].

FL ir zāļu klīniskās izpētes bāze. Tajā ir veikta vairāk nekā 40 jaunu zāļu (betaloks, etacizīns, bezafibrāts, gemfibrozils, prolekokfēns, riodipīns, mildronāts, dīlzems, reniteks, piroksikāms, diklofenaka preparāti, mefamīnskābe u.c.) klīniskā izpēte, kā arī tiek veikti zāļu darbības mehānisma pētījumi [12, 14, 21, 22].

Ir izpētītas un piedāvātas daudzas jaunas ārstēšanas metodes, iegūti jauni aktīvi kardioloģiski preparāti, praksē ieviestas jaunas oriģinālas zāles. Pazīstamākās no tām ir foridons un mildronāts. Pēc institūta dibināšanas tolaik jaunais spējīgais ķīmiķis G. Duburs uzsāka pētījumus profesora S. Hillera vadībā ar tajos gados

kardioloģijā mazpazīstamajiem 2, 4–dihidropiridīnu atvasinājumiem. Tika radītas daudzas jaunas oriģinālas molekulas, to starpā arī vēlāk plaši pazīstamā kalcija antagonista nifedipīna molekula. Pēc tam, kad 1972. gadā A. Flekenšteins bija nifedipīnam atklājis kalcija antagonista īpašības, tas kļuva par vienu no pazīstamākajiem un biežāk lietotajiem kardioloģiskajiem preparātiem. Tas bija viens no 20. gs. nozīmīgākajiem zāļu atklājumiem pasaulē. Līdztekus nifedipīna preparātu klīniskai izpētei LKI FL, realizējot praksē S. Hillera idejas, veica bij. PSRS pirmā oriģinālā kalcija antagonista riodipīna (foridona) farmakoloģisko un klīnisko izpēti. Tas ļāva ieviest praksē ne tikai tradicionālas tabletes, bet kļuva par pamatu arī citu oriģinālu šā kalcija antagonista zāļu formu izveidei. Īpaši jāatzīmē foridona inhalācijas formas izveide un klīniskā izpēte, kas kļuva atjaunotajā Latvijā par pirmo atļauto zāļu klīnisko pētījumu. Pirmo reizi izpētīta foridona un mildronāta kombinēta lietošana ar dažādu grupu kalcija blokatoriem, kā arī ieteikta lietošanai efektīva foridona un klofelīna kombinācija [21]. Pirmo reizi zāļu ietekmes novērtēšanai uz sirds un asinsvadu sistēmu FL tika izmantota Latvijā radītā oriģinālā radiokinetokardiogrāfijas (RKKG) metode. Uz tās bāzes FL izveidotas un patentētas vairākas oriģinālas metodes sirds darbības izvērtēšanai [16]. Ar RKKG metodi pētīta kalcija antagonistu, arī foridona, ietekme uz kardiokinētiku. Iegūti nozīmīgi dati par riodipīna un citu kalcija antagonistu lusiotropo darbību, pamatota iespēja izmantot šos preparātus diastoles funkcionālo traucējumu ārstēšanai [8, 9, 15]. Rezultāti ir apkopoti pasaulē prioritārajā monogrāfijā par RKKG metodi [4]. Par foridona klīnisko izpēti un ieviešanu FL pētnieki kopā ar zāļu autoriem ķīmiķiem tika apbalvoti ar Republikas Ministru Padomes prēmiju.

LKI FL pirmajiem 1983. gadā farmakoloģiskā eksperimentā izdevās iegūt datus par mildronāta u.c. trimetilhidrazīnija atvasinājumu kardioprotektīvo darbību, tās sakarību ar šās rindas savienojumu ķīmisko struktūru, par iespējamo darbības mehānismu. Tas pievērsa uzmanību un bija priekšnoteikums, lai 1986. gadā populāro kardioloģisko preparātu mildronātu pieteiktu klīniskai izpētei [21, 22]. Aizritējušos gados akadēmiķa I. Kalviņa vadībā ir veikts milzīgs darbs mildronāta, kādreiz Latvijas universitātes profesora R. Krimberga izolētā karnitīna prekursora, izpētē un ieviešanā klīnikā. Mildronāta efektivitāte balstās uz oriģinālu darbības mehānismu, kas apvieno sevī taukskābju plūsmas ierobežošanu caur šūnu membrānām, aktivēto taukskābju uzkrāšanās novēršanu, ATF transporta atjaunošanu, glikozes oksidēšanas paātrināšanu, skābekļa patēriņa optimizāciju šūnās, sarkoplazmatiskā retikuluma Ca^{2+} -ATF-āzes atjaunošanu un NO sintēzes aktivēšanu, kas kopumā nodrošina sirds muskuļa aizsardzību pret pārslodzēm [27]. Atceroties, ka profesors S. Hillers savos pēdējos dzīves gados veicināja gamma butiobetaina atvasinājumu sintēzi un izpēti, ir jāpiekrīt profesoram G. Čipenam, ka "*visi S. Hillera atstātie zinātniskie virzieni izrādījās perspektīvi un auglīgi*" [29].

Pēc Latvijas neatkarības atgūšanas un zinātnē atgūstot pilnīgu brīvību ārzemju kontaktos, toties zaudējot lielvalsts finansējumu, Latvijas farmakologi un ķīmiķi ir centušies saglabāt pēctecību, tradīcijas un pietiekami augstu līmeni ne tikai medicīniskajā ķīmijā, bet arī eksperimentālajā un klīniskajā medicīnā. Neraugoties uz

naudas grūtībām, kā arī uz zinātnes un arī medicīnas un ķīmijas prestiža krišanas sabiedrībā, tomēr ir izdevies noturēt LKI un OSI sekmīgu darbību jaunos vēstures apstākļos. Tiek sintezēti jauni bioloģiski aktīvi savienojumi un pētīta to bioloģiskā aktivitāte, kā arī veikta jauno zāļu klīniskā aprobācija. R. Krimberga, S. Hillera, M. Beļņikija, J. Šustera darbs turpinās, piesaistot studentus un doktorantus darbam šajā aizraujošajā nozarē. Mūsdienu FL darba prioritāte ir galveno sirds slimību patoģenēzes un zāļu darbības mehānismu izpēte [5, 6, 8, 10, 13].

FL darba rezultāti ir apkopoti 4 disertācijās, vairāk nekā 200 publikācijās, monogrāfijās, saņemtas 10 izgudrojumu autorapliecības un vairāk nekā 40 patenti. Darbs tiek turpināts, ievērojot akadēmiķa I. Kalviņa vēlējumu: "*Mazā zemē, kāda ir Latvija, izgudrošanas (inovāciju) nozīmi pārvērtēt grūti, jo bez tās mūsu tautai vienkārši nav nākotnes. Jaunrade ir vienīgais, kas cilvēku spējas atraisa un padara tā eksistenci nozīmīgu līdzcilvēkiem un nākamajām paaudzēm. Man ļoti gribētos, lai latvieši un jaunrade kļūtu par sinonīmiem un mūsu zeme – par Ziemeļu tīģeri. Bet tam nepieciešams smags darbs, Dieva svētība, zināšanas un darba vietas zinātniekiem, kā arī valsts pārvaldes institūciju izpratne par ekonomikas un sabiedrības attīstības procesiem. Kaut mums visa tā nepietrūktu!"* [29]

Literatūra

1. Latvijas veselības aprūpes statistikas gada grāmata. – Rīga, 2003. – 3.
2. Skutelis A., Mikažans V. Studies of new cardiac medicinal products in cooperation with the Institute of Organic synthesis //Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. – 2004. – 58(1). – A7–A8
3. Skutelis A., Bārene I. Arteriāla hipertensija un antihipertensīvie līdzekļi. – Rīga, 2003.
4. Puķītis A., Skutelis A., Mikažans V. Miokarda farmakokinētika: kontraktilitātes klīniskie un farmakoloģiskie pētījumi. – Rīga, 1997.
5. Purviņa S., Skutelis A., Pūle E. et al. The changes of lipoprotein and antioxidant status under the influence of 80 mg of HHG Co A reductase inhibitor fluvastatin// Klīniskie farmakoloģija. – Lietuva, LBPG. – 2004; 8(2) – 114.–116. lpp.
6. Lejnieks A., Mikažāne H., Mikažans V. Osteoporosis a pathogenetic problem accompanying rheumatoid arthritis //RSU Zinātniskie raksti. – Rīga, 2004. – 101.–104. lpp.
7. Mikažans V. Zāļu sertifikācija: Sarunas. Jaunā akadēmija. – Rīga, 2004. – 5. – 112.–120. lpp.
8. Puķītis A., Skutelis A., Mikažans V. Kalcija kanālu blokatoru lusiotropās ietekmes novērtējuma analīze pacientiem ar sirds labā kambara diastolisko disfunkciju//AML/RSU Zinātniskie raksti. – Rīga, 2002. – 10.–13. lpp.
9. Puķītis A., Mikažans V., Skutelis A. Sirds labā kambara diastoliskā disfunkcija pacientiem ar hipertensiju; kalcija kanālu blokatoru terapijas efektivitātes salīdzinājums // AML/RSU Zinātniskie raksti – Rīga, 2002. – 120.–122. lpp.
10. Skutelis A., Pūle E., Purviņa S., Mikažans V. Alfa un beta adrenoreceptoru blokādes loma statīnu grupas hipolipidēmisko līdzekļu kardioprotektīvajā darbībā // AML/RSU Zinātniskie raksti. – Rīga, 2001. – 143.–145. lpp.
11. Mikažans V., Daberte L., Bārene I. Foridons mīkstās sublingvālās želatīna kapsulās // AML/RSU Raksti. – Rīga. – 2000. – 1. – 152.–155. lpp.
12. Mikažans V., Mikažāne H. Prolongētas darbības diclofenak nātrijs preparāts Dicloberl retard klīniskās pielietošanas pieredze //AML/RSU Raksti. – Rīga, 2000. – 1. – 294.–295. lpp.

13. Puķītis A., Mikažans V., Skutelis A. Calcium channel antagonists: new data using radio-kinetocardiography for cardiovascular studies //British Journal of Clinical Pharmacology. – 2000. – Vol. 4, Nr. 6. – 171–172.
14. Mikažans V., Skutelis A., Purviņš I. u.c. Hipolipidēmisko līdzekļu kardioprotektīvā un angioprotektīvā darbība //AML/RSU Raksti. – Rīga, 2000. – 1. – 55.–57. lpp.
15. Puķītis A., Mikažans V., Skutelis A. Radiokinetokardiogrāfijas pielietojanas iespējas agrīnas sirds mazspējas diagnostikā //AML/RSU Raksti. – Rīga, 2000. – 1. – 222.–226. lpp.
16. Puķītis A., Skutelis A., Mikažans V., Pudāns Ē. Radiokinetokardiogrammas datoranalīzes metode/Latvijas patenti un izgudrojumi Nr.1239 B// Patenti un preču zīmes 2000.
17. Mikažans V., Pūle E., Puķītis A., Skutelis A. Kardioprotektīvās iedarbības skrīninga metode //RSU med. nozares. zin. konf. tēzes. – Rīga, 2004. – 78. lpp.
18. Mikažans V. u.c. Ieskaits kardioloģisko līdzekļu izpētes vēsturē //RSU med. nozares zin. konf. tēzes. – Rīga, 2004. – 93. lpp.
19. Platkājis A., Lejnieks A., Mikažane H., Mikažans V. Early bone lesion detection with magnetic resonance in diagnostics of rheumatoid arthritis //Abstracts of IOF World Congress on Osteoporosis May 14–18 2004. – Brazil, Rio de Janeiro: Springer Ed., 2004. – P. 118.
20. Mikažans V., Puķītis A., Skutelis A. Metode sirds labā kambara saraušanās dinamikas traucējumu diagnostikai /Latvijas patenti un izgudrojumi Nr.11778//Patenti un preču zīmes 1998.
21. Mikažans V. Sirds un asinsvadu slimību farmakoterapijas efektivitātes paaugstināšanas iespēju izpēte. – Rīga, 1998.
22. 20 years of Latvia institute of cardiology/Ed. I. Kukulis. – Rīga, 1999.
23. Stradiņš J. Organiskās ķīmijas pasaules elpa – atkal Rīgā. Uzruna Starptautiskās konferences "Balticum Organicum Syntheticum" atklāšanā Rīgā, Kongresu namā, 2004. gada 28. jūnijā //Zinātnes Vēstnesis. – 2004. – 12. jūlijs. – 13 (284).
24. Purviņš I., Purviņa S. Praktiskā farmakoloģija. – Rīga, 2002.
25. Rencis E. Farmakoloģija ar toksikoloģiju un receptūru. – Rīga, 1942.
26. Informācijas atklāšanas prospekts – publiska akciju sabiedrība "GRINDEKS". – Rīga, 2002.
27. Kalviņš I. Latvijas izgudrotāji //http://inventions.lza.lv/latv/izgudrotaji/kalvinsI.asp.
28. Stradiņš J. Pētījumi Latvijas zinātnes vēsturē pēdējos trijos gados (2000–2002) //Acta Medico-Historica Rigensia. – 2002. – 6(25). – 349.–364. lpp.
29. Hillers Solomons Latvijas izgudrotāji //http://inventions.lza.lv/latv/izgudrotaji/hillersS.asp.
30. Dumpis T. Akadēmiķis profesors Gustavs Vanags //Acta Medico-Historica Rigensia. – 2002. – 6(25). – 229.–236. lpp.

A View into the Research of Medicines for Cardiology: a Historical Survey (Summary)

By Valdis Mikažans, Antons Skutelis, Aris Lācis, Aldis Puķītis, Helēna Mikažane

The article shows that the centre of drug research of world importance was one to the work of academician S. Hiller. On the threshold of the millenium one can evaluate the importance and role of S. Hiller, founder and director of the Institute OSI on the activities of the Pharmacy laboratories (PhL) of the Latvian Cardiology Institute. By bringing about the work of OSI with that of LCI, their common

programme, new, original preparations with antianginal, antiarrhythmic, antihypertonic and cardioprotective activities have been researched, such as foridon, mildronat, quacycline et.al. The PhL of the LCI has worked out and introduced an original method for the evaluation of the cardiotropic activities, which is based on the power of the cardiomyocyte nucleus to change the double refraction of light. For the first time, to evaluate the action of medicines on the cardiovascular system, the PhL has made use of an original radiokinetography method produced in Latvia. The original data obtained by this method on the activities of riodipine and the luziotropic activities of other calcium antagonists have made it possible to use this preparation in the treatment of disturbances of dyastolic functions. The article is dedicated to the 90th anniversary of S. Hillers birth and 25 years of Latvian Cardiology Institute and the Pharmacy laboratories work.

Valdis Mikažans, *Dr. habil. med.*, profesors

Antons Skutelis, *Dr. med.*, RSU asoc. profesors

Aris Lācis, *Dr. habil. med.*, profesors

Aldis Puķītis, *Dr. med.*

Helēna Mikažāne, *Dr. med.*, RSU asoc. profesore

Latvijas Kardioloģijas institūts

Pilsõņu iela 13

Rīga, LV 1002, Latvija

E-pasts: ingmars@apollo.lv