

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОРТРЕТЫ ПРЕПАРАТОВ, РАЗРАБОТАННЫХ В НПО «ФАРМАТРОН» В ГАЛЕРЕЕ ИННОВАЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Мазур И. А., Колесник Ю. М., Кучеренко Л. И., Беленичев И. Ф.,
Хромылева О. В., Нагорная Е. А.

*Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина
НПО «Фарматрон», г. Запорожье, Украина*

Разработка и создание высокоэффективных и безопасных лекарственных средств – актуальная задача современной фармакологии и фармации, которая успешно решается в Запорожском государственном медицинском университете и его научном подразделении – НПО «Фарматрон». Открытиями последних десятилетий было установлено, что эндотелиальная дисфункция является предиктором для большинства распространенных заболеваний человека, которые уменьшают продолжительность жизни и снижают его социальную активность: гипертонической болезни, ИБС, хронической сердечной недостаточности, острых и хронических нарушений мозгового кровообращения и т.д.

К сожалению, до настоящего времени не разработан препарат с доказанным эндотелиопротективным эффектом. В НПО «Фарматрон» в процессе более чем 10-летнего скрининга в ряду S-замещенных 1,2,4-триазола было отобрано соединение (S)-2,6-диаминогексановой кислоты 3-метил-1,2,4-триазоллил-5-тиоацетат с рабочим названием «Лизиний». Совместными усилиями с исследователями Института фармакологии и токсикологии НАМНУ, Днепропетровской государственной медицинской академии, Национального медицинского университета им. А. А. Богомольца на основе этого соединения был создан препарат «Ангиолин», который обладает выраженным влиянием на эндотелий сосудов мозга и миокарда, нейропротективными, кардиопротективными, метаболитотропными, антиоксидантными, энерготропными свойствами. Ангиолин проявляет эндотелиопротективные свойства, реализуемые за счет повышения биодоступности NO и усиления экспрессии VEGF. Ангиолин повышает выживаемость эндотелиоцитов сосудов головного мозга, повышает количество пролиферирующих эндотелиоцитов и повышает экспрессию VEGF в условиях ишемии и алкоголизма. Ангиолин нормализует тиол-дисульфидное равновесие нейронов в условиях ишемии – повышает активность глутатион-зависимых ферментов на фоне увеличения содержания восстановленных тиольных интермидиатов и снижения их окисленных форм. Ангиолин уменьшает интенсивность нитрозирующего стресса в ишемизированном головном мозге и повышает экспрессию агентов эндогенной нейропротекции - HSP₇₀ в цитозоле и митохондриях нейроцитов. Ангиолин в условиях ицеребральной ишемии приводит к уменьшению митохондрий с признаками нарушений ультраструктуры в СА₁- зоне гиппокампа. Показано, что курсовое назначение Ангиолина животным с хронической сердечной недостаточности приводит к повышению плотности кардиоцитов, повышению в них концентрации РНК, уменьшению апоптически измененных кардиоцитов, уменьшению плотности кардиоцитов с признаками выраженного фиброза. Курсовое назначение «Ангиолина» животным с ХСН приводит к снижению апоптической гибели эндотелиоцитов коронарных сосудов и снижению в них маркеров эндотелиальной дисфункции – С-реактивного белка, NNF-а INF-g, параллельно повышая экспрессию васкулоэндотелиального фактора VEGF и повышало биодоступность NO.

В процессе изучения роли NO в механизмах поражения миокарда при артериальной гипертензии и разработки мер фармакологической коррекции нитроксидергической системы производными 4-амино-1,2,4-триазола, сотрудниками НПО «Фарматрон» было отобрано соединение – бромид 1-(β-фенилэтил)-4-амино-1,2,4-триазолия. В дальнейшем на основе этого соединения совместно с учеными Киева, Днепра и Харькова был разработан инновационный препарат «Гипертрил», сочетающий в себе свойства кардиоселективного β-адреноблокатора и NO-миметика.

Гипертрил имеет свое «лицо» в галерее антиангиальных средств – он на фоне антигипертензивного и кардиопротективного действия способен повышать экспрессию и активность эндотелиальной NO-синтазы, тем самым восполняя дефицит NO и предотвращает формирование диастолической дисфункции. Гипертрил уменьшает нарушения в нитроксидазной системе миокарда крыс с артериальной гипертензией и ХСН, повышая соотношение eNOS/iNOS, тем самым интенсифицирует синтез NO, усиливая его защитные – кардиопротекторные эффекты и уменьшая риск развития нитрозирующего стресса. Значительным с точки зрения терапии ХСН эффектом Гипертрила следует считать нормализацию (приведение до значения интакта) длительности фазы деполяризации (комплекс QRS) и реполяризации желудочков (зубец T), а также электрической диастолы (интервал TP). Это свидетельствует о том, что назначение Гипертрила предотвращает формирование диастолической дисфункции. Гипертрил за счет кардиопротективных механизмов, направленных на снижение как пред-, так и постнагрузки на сердце в условиях острой ишемии, по всей видимости, способен улучшать не только систолическую, но и диастолическую функцию левого желудочка. В последнее время в НПО «Фарматрон» разработано также направление создания лекарственных средств на основе фиксированных комбинаций, содержащих совместимые по физико-химическим и фармакологическим характеристикам антиоксидант и препарат базовой терапии, что определяет их более высокую, по сравнению с применением в виде отдельных компонентов комплексного лечения, терапевтическую эффективность и безопасность. Наиболее перспективным антиоксидантным компонентом фиксированных комбинаций является тиотриазолин. Тиотриазолин обладает поистине уникальными антиоксидантными свойствами, подтвержденными многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями, как в Украине, так и за ее пределами. Метаболитотропные и гепатопротективные свойства тиотриазолина обеспечивают и безопасность будущих комбинаций за счет снижения токсичности и побочных эффектов. Все это позволило разработать и успешно внедрить в клиническую практику такой комбинированный препарат, как «Тиоцетам» (пирарцетам и тиотриазолин), проявляющий нейропротективные и ноотропные свойства, «Тиодарон» (амиодарон и тиотриазолин) в качестве антиаритмического и антиангинального средства, «Индотрил» (индометацин и тиотриазолин) – в качестве противовоспалительного средства, «Карбатрил» (карбамазепин и тиотриазолин) в качестве противоэпилептического и анальгетического средства.

Разработаны и прошли доклинические испытания комбинированные препараты изониазида и тиотриазолина в качестве противотуберкулезного средства с высокой степенью безопасности для здоровья пациента, а так же комбинированные препараты триптофана и тиотриазолина в качестве анксиолитического, стресспротективного, ноотропного, противоишемического средства, L-аргинина и тиотриазолина в качестве фетопротективного, кардиопротективного, гепатопротективного и NO-миметического средства.

Разработанное направление – создание высокоэффективных лекарственных средств на основе фиксированных комбинаций с антиоксидантом тиотриазолином – позволяет не только усиливать основные свойства базового компонента (ноотропные, нейропротективные, противосудорожные, противовоспалительные, антиаритмические, антиангинальные и т.д.), но значительно снижать выраженность их побочных эффектов.

Результатом многолетней научно-исследовательской работы НПО «Фарматрон» явились не только разработанные инновационные препараты, но и открытия в области фундаментальной науки (роль шаперонов, NO, VEGF в механизмах патогенеза заболеваний сердца, сосудов и головного мозга и реализации механизмов действия новых препаратов), фрагменты которых изложены в диссертационных работах Стеца В. Р., Беленичева И. Ф., Гризодуба А. И., Кучеренко Л. И., Сальниковой С. И., Павлова С. В., Опрышко В. И., Подплетней Е. И., Макаренко О. В., Дмитрякова В. А., Завгородней Н. Г., Пиняжко О. Р., Тишкина В. С., Башкина И. Н., Георгиевского Г. В., Загороднего М. И.