



Всероссийское научное содружество (ВНС)

«Единый всероссийский научный вестник» №1 декабрь 2015

Редакционный совет:

Главный редактор – Бородин Виктор Иванович, доктор экономических наук, Российская Федерация, Москва

Главный секретарь – Бондаренко Евгения Владимировна

Состав редакционной коллегии:

Черницын Анатолий Петрович – доктор биологических наук, Российская Федерация, Москва

Антипенко Сергей Анатольевич – доктор педагогических наук, Российская Федерация, Санкт-Петербург

Таймуразов Эльдар Батыр – доктор технических наук, Казахстан, Астана

Орлов Дмитрий Витальевич – доктор юридических наук, Российская федерация, Москва

Сальникова Тамара Петровна – доктор медицинских наук, Российская Федерация, Москва

Федорчук Анастасия Михайловна – доктор психологических наук, Беларусь, Минск

Чкалов Антон Иванович – доктор исторических наук, Российская Федерация, Ростов-на-Дону

Валиев Артур Тигранович – кандидат филологических наук, Российская Федерация, Новосибирск

Керенцев Николай Николаевич – кандидат социологических наук, Российская Федерация, Санкт-Петербург

Зинович Андрей Викторович – кандидат юридических наук, Российская Федерация, Москва

Витлинский Максим Павлович – кандидат химических наук, Украина, Харьков

Айгазиев Альдаир – кандидат ветеринарных наук, Казахстан, Кокшетау

Андрейченко Ольга Николаевна – кандидат сельскохозяйственных наук, Украина, Одесса

Верховцов Александр Александрович – кандидат аграрных наук, Беларусь, Гомель

Шальнов Евгений Дмитриевич – кандидат технических наук, Российская Федерация, Екатеринбург

Ткаченко Екатерина Витальевна – кандидат физических наук, Украина, Днепропетровск

Боров Виктор Андреевич – кандидат филологических наук, Украина, Полтава

Пабло Альварес (Pablo Alvarez) – доктор педагогических наук, Испания, Толедо

Бастиан Хартманн (Bastian Hartmann) – доктор технических наук, Германия, Дюссельдорф

Михаэла Левенталь (Michaela Leventhal) – доктор медицинских наук, Израиль, Тель-Авив

Даниэль Эванс (Daniel Evans) – доктор экономических наук, Англия, Суиндон

Патрик Виссер (Patrick Visser) – доктор химических наук, Голландия, Утрехт

Маркус Ольсен (Markus Olsen) – доктор физических наук, Норвегия, Сарпсборг

Джиа Сунь Ятсен (Jia Sun Yat-sen) – кандидат медицинских наук, Китай, Цзинань

Иви Аманатидис (Ivy Amanatidis) – кандидат исторических наук, Греция, Ламия

Ту Тхи Туэт (Tu Thi Tuyet) – кандидат фармацевтических наук, Южная Корея, Асан

Зельмир Владислава (Zelmir Vladislava) – кандидат физических наук, Словакия, Попрад

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС77 – 63258 от 9 октября 2015г.

Статьи, поступающие в редакцию, рецензируются. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несут авторы. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов материалов. При перепечатке ссылка на журнал обязательна. Материалы публикуются в авторской редакции.

Адрес электронной почты: editor@vnoojournals.ru Адрес веб-сайта: <http://vnoojournals.ru/>

Адрес редакции: 117630, г. Москва улица Новаторов д. 15

Учредитель и издатель: Всероссийское научное содружество

Отпечатано в типографии: 117630, г. Москва улица Новаторов д. 15

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

ГАЛЕРЕЯ СОВРЕМЕННЫХ АНТИАНГИНАЛЬНЫХ СРЕДСТВ. ВЗГЛЯД НА НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Кучеренко Людмила Ивановна

*д.фарм.н., доцент, зав. каф. фармацевтической химии Запорожского государственного
медицинского университета, вице-президент НПО «Фарматрон», г. Запорожье*

Беленичев Игорь Федорович

*профессор, д.биол.н., зав. кафедрой фармакологии и медицинской рецептуры Запорожского
государственного медицинского университета*

Парнюк Наталья Викторовна

*ассистент кафедры фармацевтической химии Запорожского государственного медицинского
университета*

Субочева Татьяна Игоревна

*студентка 5 курса медицинского факультета Запорожского государственного медицинского
университета*

THE GALLERY OF MODERN ANTIANGINAL DRUGS. A LOOK AT NEW MEDICINES

Parnyuk Natalya Victorovna

Assistant of the Department of Pharmaceutical Chemistry of Zaporozhye State Medical University

Belenichev Igor Fedorovich

*Doctor of Biological Sciences, Professor, the Head of Department of Pharmacology and Medical
Formulation, Zaporozhye State Medical University*

Kucherenko Lyudmila Ivanovna

*Doctor of Pharmacy, Associate Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry of
Zaporozhye State Medical University, vice-president "Pharmatron" Scientific-and-Production Corporation,
Zaporozhye*

Subocheva Tatyana Igorevna

5th year student of the Medical Faculty of Zaporozhye State Medical University

e-mail: parnyuknata@mail.ru

Аннотация

Целью нашей работы стало исследование литературных источников по вопросам создания и применения современных антиангинальных средств.

Результат исследований показал, что, несмотря на достигнутые успехи в области лечения патологии сердечно-сосудистой системы, проблема остается актуальной.

Выводы: решением данной проблемы является создание оригинальных препаратов с β_1 -адреноблокирующей активностью и NO-миметическим эффектом.

Abstract

The aim of our work is the study of literature on the establishment and application of modern antianginal drugs.

The results showed that, despite the progress made in the treatment of diseases of the

cardiovascular system, the problem remains urgent.

Conclusions: The decision of this problem is the creation of original drugs with β_1 -blocker activity and NO-mimetic effect.

Ключевые слова: кардиопротекторы; классификация антиангинальных препаратов

Keywords: hepatoprotectors; Classification antianginal drugs

Антиангинальными препаратами называют лекарственные средства, которые снижают потребность миокарда в кислороде, повышают снабжение кислородом кардиомиоцитов и устойчивость миокарда к гипоксии, оптимизируют энергетический обмен и гемодинамику. Поэтому, стало актуальным исследование литературных источников по вопросам создания и применения современных антиангинальных средств.

В настоящее время выделяют группу кардиопротекторов, повышающих устойчивость миокарда к ишемии (гипоксии). При отсутствии значительных изменений кардио- и системной гемодинамики под влиянием препаратов-антигипоксантов говорят о цитопротекции. Большую группу антиангинальных препаратов составляют лекарственные средства, которые одновременно понижают потребность миокарда в кислороде и увеличивают его доставку [8,12].

Одним из наиболее известных препаратов данной группы являются нитраты. Эталонном антиангинальных средств, считается нитроглицерин. Механизм действия нитроглицерина связан с его биотрансформацией, образованием оксида азота и нитрозотиолов после взаимодействия с сульфгидрильными группами рецептора. Оксид азота заменяет эндотелий-расслабляющий фактор, способствует стимуляции гуанилатциклазы, накоплению цГМФ, изменению активности протеинкиназы, замедлению процесса фосфорилирования белков гладких мышц, что ведет к их расслаблению. Имеются сообщения об увеличении содержания простаглицина в сосудистой стенке, изменении конформации сократительных белков, уменьшении уровня ионизированного кальция в цитоплазме. Центральное действие нитроглицерина связывают с возбуждением пресинаптических α_2 -адренорецепторов, угнетением сосудодвигательного центра.

Нитроглицерин преимущественно расширяет венозные сосуды, оказывая влияние также на неточную артерию. В итоге он снижает венозное и артериальное давление, а также общее периферическое сопротивление, что ведет к увеличению венозной емкости и ослаблению притока крови к сердцу, в результате чего

уменьшается нагрузка на левый желудочек, напряжение стенки левого желудочка и диастолическое давление. Снижаются энергетические затраты сердца, растет устойчивость миокарда к недостатку кислорода. Нитроглицерин активизирует кровоснабжение ишемизированного участка миокарда. Препарат также расширяет сосуды мозга, внутренних органов, сетчатки. Являясь спазмолитиком, нитроглицерин снижает тонус гладких мышц внутренних органов (пищеварительного канала, бронхов и др.).

К побочным эффектам нитроглицерина относят головную боль, головокружение, гипотензию, реже тахикардию, синдром малого выброса. При применении аппликационных форм изредка возникает жжение в месте применения препарата. Возможно развитие толерантности (истощение запасов цистеина – донатора сульфгидрильных групп, необходимого для образования нитрозотиолов, а также уменьшение активности фермента НАД-оксидазы, индуцирующей повышенную выработку супероксида, инактивирующего оксид азота). Среди факторов, способствующих возникновению толерантности при приеме нитратов, выделяют снижение на 20% почечного кровотока, повышенную продукцию корригирующих нейрогуморальных факторов для поддержки адекватного почечного кровотока (ренин-ангиотензивная система, катехоламины), увеличение внутрисосудистого объема вследствие дилатации при сердечной недостаточности. Толерантность к нитратам обеспечивают десенситизация гуанилатциклазы, повышение активности фосфодиестеразы, нарушение биотрансформации нитроглицерина. Вазодилатирующее действие уменьшается вследствие превращения оксида азота, освобожденного из нитроглицерина в цитотоксические дериваты (пероксинитрит, ион нитрозония) под действием супероксида. Толерантность к нитратам снижают L-аргинин и его производные, которые сохраняют активность NO-синтетазы, замещающие SH-группы – таурин-содержащие соединения [8].

Предупредить развитие толерантности возможно путем применения нитроглицерина с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, в первую очередь содержащего SH-группы – каптоприлом. Однако, возможна комбинация нитратов с другими ингибиторами другого фермента. Можно также сочетать нитраты с малотоксичными тиоловыми соединениями (метионин), антагонистами кальция – фенигидином, что обеспечивает прерывистый прием нитратов в течение суток.

Наиболее перспективным является применение нитратов с тиотриазолином, что снижает образование цитотоксических дериватов оксида азота, предотвращает инициацию нитрозирующего стресса и развитие толерантности к нитратам.

Нитроглицерин применяют для купирования приступа стенокардии в таблетках, капсулах, спиртовом растворе в каплях и аэрозоле. Назначение нитроглицерина в водном растворе внутривенно капельно при инфаркте миокарда обеспечивает уменьшение зоны инфаркта. Существует раствор нитроглицерина для внутривенного введения, который выпускается под названиями: перлинганит, нитростат, нитро-ампулы. Внутривенные инфузии нитроглицерина представляют один из основных способов лечения затяжного ангинозного приступа, нестабильной стенокардии и ограничения зоны инфаркта. Длительно действующие формы нитроглицерина, применяют для профилактики приступов стенокардии. К ним относятся микрокапсулированные препараты: сустак-митте и сустак-форте (длительность действия соответственно 3 и 6 ч), средства аналогичного типа действия – сустонит, нитромак, нитрогранулонг, нитроминт, нисконитрин. Самый длительно действующий препарат нитронг (5-8 ч). Препараты депо-нитроглицерина могут также представлять таблетки, состоящие из микрокапсул нитроглицерина, из которых он равномерно освобождается, например нитрет.

Препарат депо-нитроглицерина, помещенный в микрокапсулы, может быть заключен в жесткую капсулу, обеспечивающую непрерывное поступление в кровь, а также полимерные пластинки тринитролонга для трансбуккального применения. Длительность действия тринитролонга 3-5 ч.

Продолжается поиск эффективных антиангинальных препаратов среди нитросоединений, представляющих доноры NO. Так, были получены эффективные нитросоединения: KRN-2391, CAs-1609, SIN-1, 3-арил-1,2,3,4-оксатриазол амины (EGEA) и другие.

К другим препаратам, которые одновременно уменьшают потребность миокарда в кислороде и увеличивают его доставку, относят амиодарон (кордарон, седакорон), выделенный в отдельную группу, который обладает свойствами неконкурентного блокатора α - и β -адренорецепторов, а также рецепторов глюкагона. Препарат блокирует калиевые, кальциевые, натриевые каналы, при этом уменьшает ЧСС, снижает потребность миокарда в кислороде, уменьшает сопротивление

коронарных артерий, улучшает коронарный кровоток, не влияет при этом на системное артериальное давление. Антиаритмическое действие препарата связано со способностью препарата вызывать увеличение длительности потенциала действия клеток сердечной мышцы, и эффективного рефракторного периода предсердий, желудочков сердца, пучка Гисса, волокон Пуркинье. Отмечено снижение автоматизма синусового узла, возбудимости кардиомиоцитов, замедление проводимости. Побочные явления при приеме амиодарона могут проявляться в виде деструкции щитовидной железы, брадикардии, предсердно-желудочкового блока, обратимого отложения микрокристаллов в роговице, пигментации кожи в серо-голубой цвет, фотодерматитов. В больших дозах амиодарон может вызывать неврологические нарушения. Препарат применяют для профилактики приступов стенокардии, лечения и профилактики пароксизмальных нарушений ритма и экстрасистолий [7,13].

В настоящее время в клиническую практику внедряется препарат тиодарон, представляющий фиксированную комбинацию амиодарона и тиотриазолина. Тиодарон обладает более выраженными, чем у амиодарона антиангинальными и антиаритмическими свойствами, у него обнаружены противоишемические и антиоксидантные свойства. У тиодарона в гораздо меньшей степени выраженности проявляются побочные эффекты, проявляемые амиодароном.

Молсидомин (корватон, сиднофарм, моликор), является антиангинальным средством из группы сиднодиминов, который реализует свой механизм также благодаря оксиду азота, но не требует образования нитрозотиолов, не вызывает толерантности даже при истощении SH-групп, поэтому имеет название - активный донор NO. Применяют для купирования и профилактики приступов стенокардии. Лидофлазин (клиниум), близкий по химическому строению к лидокаину, усиливает коллатеральное кровообращение и уменьшает потребность миокарда в кислороде при длительном введении. Поэтому его назначают при ишемической болезни сердца с нечастыми приступами стенокардии [12].

К препаратам, которые широко применяют в кардиологии, относят антагонисты кальция, которые блокируют медленный кальциевый трансмембранный ток, т.е. уменьшают входение кальция внутрь клетки. Классифицируют данные препараты в соответствии с их химической структурой:

1. Производные фенилалкиламинов - верапамил, галлопамил, левомопамил, анипамил, девапамил, тиапамил.

2. Производные бензодиазепинов - дилтиазем, диклофурин, клентиазем.

3. Производные дигидропиридинов - нифедипин, амлодипин, нимодипин, лацидипин, нитрендипин, фелодипин, нисольдипин, исрадипин, дарадипин, оксодипин, риодипин.

4. Производные дифенилалкиламинов - циннаризин, флунаризин, лидофлазин.

5. Хиноксалины - кароверин.

В медицинской практике, в основном, применяют антагонисты кальциевых каналов L-типа, наиболее функционально значимые для сердца и артериальных сосудов. В то же время антагонисты кальция различного строения имеют разные места связывания в кальциевых каналах, хотя они расположены в α_2 -субъединицах. Синтезирован оригинальный антагонист кальция – мифебралит (празикор), который влияет на каналы L-типа и T-типа. Препарат не проявляет отрицательного инотропного влияния, обладает выраженным вазодилатирующим эффектом без развития сопутствующей тахикардии, при этом частота сердечных сокращений несколько уменьшается, а артериальное давление снижается [8,12,13].

Механизм действия производных фенилалкиламинов и бензодиазепинов связан с блокадой медленного кальциевого тока в кардиомиоциты, гладкомышечные клетки и пейсмейкерные клетки. Производные дигидропиридинов и дифенилалкиламинов не влияют на медленный входящий ток в клетки водителей ритма. Благодаря блокаде трансмембранного тока данные препараты изменяют микровязкость и конформацию клеточных мембран, подавляют активность кальций-зависимых АТФ-аз, предупреждают накопление кальция в митохондриях, развитие артериального кальциноза, потерю макроэргических фосфатов. Поэтому у них имеется ряд преимуществ перед вазодилататорами. Антагонисты кальция уменьшают скорость кишечной абсорбции кальция, повышают его почечную экскрецию, угнетают реабсорбцию в проксимальных канальцах нефрона, при этом уменьшается кальций-связывающая способность белков крови, что многими исследователями рассматривается как специфическое действие антагонистов кальция по перераспределению его между внутри- и внеклеточными пулами (хотя антагонисты кальция применяются при тех же состояниях, что и β -адреноблокаторы, в отличие от последних антагонисты кальция не повышают,

а несколько снижают тонус бронхов, коронарных и периферических сосудов, не вызывают нарушений углеводного обмена, не влияют на липидный спектр плазмы крови, не вызывают гипокалиемии, гипомагниемии, оказывают слабое воздействие на уровень ренина; в отличие от диуретиков, не задерживают натрий и воду, как некоторые другие вазодилататоры.

Кардиопротекторный эффект антагонистов кальция при ишемии связывают как с торможением распада адениловых нуклеотидов, так и с мембраностабилизирующим действием на липиды мембран кардиомиоцитов. Прием антагонистов кальция показан больным с нестабильной стенокардией после инфаркта миокарда с целью снижения ее симптомов. В случае противопоказания для β -блокаторов и нитратов предпочтительнее назначение верапамила или дилтиазема, однако, возможен и прием дигидропиридинов длительного действия, особенно при сердечной недостаточности. Одним из наиболее широко применяемых антагонистов кальция является верапамил (изоптин, фаликард, финоптин, фламок, лейкоптин, азупамил, спониф). В последние годы у него выявлены преимущества по сравнению производными дигидропиридина: отсутствие рефлекторной тахикардии, аритмического и противоншемического эффекта. Антагонисты кальция зарекомендовали себя как средства, обладающие тканевой специфичностью, антиангинальным и антиишемическим действием. Они уменьшают постнагрузку на сердце вследствие:

- периферического, вазодилатирующего эффекта;

- снижения системного периферического сопротивления;

- уменьшения перегрузки миокарда при ишемии посредством купирования и предупреждения спазма венечных сосудов и снижения их сопротивления [4,8,14].

Одним из основных препаратов последнего десятилетия стал нифедипин (фенигидин, адалат, денпин, кордафен, кордипин, коринфар, кордафлекс, нифангин, нифекард, нифебене). Нифедипин, в отличие от производных фенилалкиламинов и бензодиазепинов, не обладает противоритмическим и кардиодепрессивным действием, а больше влияет на сосудистую стенку, вызывая расширение сосудов, снижая артериальное давление и общее сосудистое сопротивление. Вместе с тем, нифедипин не обеспечивает защиту миокарда в утренние часы, когда отмечена наибольшая вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений – инсульта, инфаркта миокарда и

внезапной коронарной смерти. Препарат вызывает быстрое снижение артериального давления и возникновение постуральной гипотензии. В последнее время установлено проишемическое действие препарата, увеличение летальности, связанное с рефлекторной тахикардией, поэтому при стенокардии, остром инфаркте лекарственные формы нифедипина не назначают, а также рекомендуют для лечения гипертонической болезни дозы не более 40 мг в сутки. Пролонгированные формы нифедипина назначают для лечения ишемической болезни сердца и гипертонии. Форион (риодипин) и никардипин (барнизин, перлипин, локсен) близки к нифедипину, нисолдипин более активно снижает артериальное давление, практически не изменяет сократимость сердца, что влияет на атрио-вентрикулярную проводимость. Исрадипин (ломир) обладает тропностью к сосудам мозга, расширяет также сосуды сердца. Одним из препаратов выбора среди соединений пролонгированного действия в ряду дигидропиридиновых производных стал норваск (амлодипин), обладающий следующими свойствами:

– препарат оказывает менее выраженное вазодилатирующее действие (снижение САД, увеличение ЧСС);

– препарат практически не стимулирует рефлекторным путем сердечнососудистую систему и меньше, чем нифедипин, увеличивает ЧСС;

– эффективное действие после введения препарата отмечается в течение 35-50 часов, что позволяет применять его 1 раз в сутки, обеспечивая удобство при лечении и меньшую частоту побочных эффектов;

– все перечисленные свойства обеспечивают хорошую переносимость препарата;

– при длительном приеме не отмечают возникновения толерантности к препарату.

Дилтиазем (алдизем, дилзем, зилдем, диакордин, кардизем, кардил, кортизен) занимает промежуточное место между верапамилом и фенигидином, меньше влияет на гемодинамику, лучше переносится, к новым антагонистам кальция относят фантофарон, клентиазема малеат. В поисках эффективного антиангинального средства было синтезировано соединение СВ-832(4К)-(-)-2-никотиноламино)-этил-3-нитроксипропил-2,6-диметил-4-(3-нитрофенил)-3,5-пиридин-дикарбоксилат, обладающее свойствами нитратов и антагонистов кальция. Для всех антагонистов кальция характерны такие побочные эффекты как головная боль, головокружение, периферические

отеки, гиперплазия десен, ортостатическая гипотония, АВ-блокада. Препараты могут усилить проявления сердечной недостаточности, выраженность ишемического повреждения миокарда [4,13].

К препаратам, уменьшающим потребность миокарда в кислороде, относятся β -адреноблокаторы. В литературе отмечают, что в кардиологической практике β -адреноблокаторы остаются одними из наиболее эффективных и безопасных лекарственных средств для лечения различных форм ИБС, не уступая, при стабильной стенокардии напряжения, нитратам и антагонистам кальция.

Препараты, обладающие β -адреноблокирующей активностью классифицируют на:

1. Препараты неизбирательного действия, обладающие мембраностабилизирующими свойствами, без симпатомиметической активности – анаприлин, надолол и др.

2. Препараты неизбирательного действия, обладающие внутренней симпатомиметической активностью – пиндолол (вискен), окспренолол (транзикор) и

3. Препараты избирательного действия (влияющие на β -рецепторы) без симпатомиметической активности – атенолол, метопролол, бисопролол, небивалол и др.

4. Препараты избирательного действия с внутренней симпатомиметической активностью – ацебутолол (сектраль).

5. «Гибридные» α - и β -адреноблокаторы – лабеталол, проксотолол, цилипролол, а также карведилол (α - и β -адреноблокатор, вазодилататор), дилевалол (α_2 -стимулятор и $\beta_{1,2}$ -адреноблокатор), алтиоприл (α - и β -адреноблокатор и ингибитор АПФ), кардиотрил (α - и β -адреноблокатор, антиоксидант с выраженными противоишемическими, энерготропными, мембраностабилизирующими и гиполлипидемическими свойствами).

Механизм действия данной группы лекарственных средств связан с ослаблением симпатических влияний на миокард и уменьшением потребности миокарда в кислороде.

Наибольшее распространение в практической медицине получил анаприлин (пропранолол, индерал, обзидан), который обладает антиангинальным, гипотензивным и антиаритмическим действием, хотя проявляется оно при применении в больших дозах. Это явление связывают с некоторым мембраностабилизирующим эффектом анаприлина. Препарат подавляет активность синусового узла, эктопических очагов возбуждения, увеличивает эффективный

рефрактерный период предсердно-желудочкового узла, уменьшает автоматизм клеток сердца, угнетает проводимость в предсердно-желудочковом узле, снижает возбудимость. Под влиянием анаприлина отмечено также уменьшение работы сердца. Кроме того, препарат обладает седативным эффектом. При остром инфаркте миокарда анаприлин уменьшает летальность, повышает качество жизни. Отмечается также способность препарата стимулировать сокращение матки и кишечника [7,8].

Хотя ряд авторов указывает на способность анаприлина снижать коронарный кровоток, все же считается, что это его неблагоприятное действие перекрывается уменьшением потребности миокарда в кислороде. Способствует реализации эффекта анаприлина поддержание им кровоснабжения в субэндокардиальной области. Создан отечественный препарат кардацет (анаприлин и кислота ацетилсалициловая), в котором достигнуто потенцирование антиангинальной активности.

Неселективным β -адреноблокатором без внутренней симпатомиметической активности пролонгированного действия является надолол (коргард), длительность эффекта которого – 24 ч. Пиндолол (вискен) – неселективный β -адреноблокатор, обладающий внутренней симпатомиметической активностью, который также не вызывает существенных сдвигов в липидном спектре крови. Препараты избирательного действия (атенолол, метопролол) не вызывают бронхоспазма, стаза крови в периферических сосудах, не изменяют толерантность к глюкозе. Из побочных эффектов адреноблокаторов отмечают сердечную недостаточность, бронхоспазм, сердечный блок, повышение тонуса периферических сосудов, физическую утомляемость, декомпенсацию сердечной недостаточности, гипертриглицеридемию, снижение толерантности к физическим нагрузкам. С осторожностью препарат назначают больным сахарным диабетом, т.к. он может пролонгировать гипогликемию или маскировать ее. Из кардиоселективных β_1 -блокаторов эталонным препаратом во многих странах остается атенолол (апозтенол, апотекс, атенобене, аткардил, бетакард, дигнобета, блокотенол, катенол, коротено-кардотабс, принорм, тенолол, тенормин, фалитоксин, хайпотен). У препарата не отмечено внутренней симпатомиметической активности, отсутствует мембраностабилизирующее действие. Препарат оказывает пролонгированное действие от 9 до 12 ч.

Метопролол (беталок, лопредекс, лопресор, серокен) является селективным β_1 -блокатором, характеризуется меньшей продолжительностью действия, чем атенолол. Из III поколения адреноблокаторов, обладающих также периферическими вазодилатирующими свойствами выделяют «гибридные» адреноблокаторы – лабетолол, целипролол, дилевалол, карведилол, буциндолол, небивалол, алтиоприм, кардиотрил. Эти препараты применяют для лечения стенокардии и ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, хронической сердечной недостаточности [5,10].

В настоящее время наиболее востребованным является карведилол – умеренно селективный β -блокатор без внутренней симпатомиметической активности, обладающий свойствами периферического вазодилататора за счет α -адреноблокады. Карведилол благодаря блокаде β -адренорецепторов сердца может снижать артериальное давление, урежать частоту сердечных сокращений. Карведилол не уменьшает сердечный выброс. Карведилол подавляет ренин-ангиотензин-альдостероновую систему посредством блокады β -адренорецепторов почек, вызывая снижение активности ренина плазмы. Блокируя α_1 -адренорецепторы, препарат может вызывать расширение периферических сосудов, тем самым снижая системное сосудистое сопротивление. Сочетание блокады β -адренорецепторов и вазодилатации оказывает следующие воздействия: у больных артериальной гипертензией – снижение артериального давления; у больных ишемической болезнью сердца – противоишемическое и антиангинальное действие; у больных с дисфункцией левого желудочка и недостаточностью кровообращения – благоприятно влияет на гемодинамические показатели, повышает фракцию выброса левого желудочка и уменьшает его размеры. Умеренно снижает уровень триглицеридов, более безопасен у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких. Карведилол с успехом применяют в лечении артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, стабильной стенокардии. Побочное действие карведилола проявляется в виде головокружения, головной боли, потери сознания, миастении, повышенной утомляемости, депрессии, нарушении сна, парестезии, снижении толерантности к физическим нагрузкам, брадикардии, ортостатической гипотензии, атриовентрикулярной блокаде II-III ст., развитии кардиодистрофии, усилении проявлений

эндотелиальной дисфункции, повышении активности «печных» трансаминаз [8,14].

К средствам, увеличивающим доставку кислорода к миокарду, в последнее время относят ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), так как ингибиторы АПФ препятствуют распаду брадикинина и их действие реализуется посредством эндотелий-релаксирующего фактора. Более сильным сосудорасширяющим действием обладают соединения, содержащие сульфгидрильную группу – каптоприл (капотен). У большинства больных, перенесших инфаркт миокарда, длительное лечение каптоприлом приводило к уменьшению летальности [3].

Противоишемическим действием в большей или меньшей степени обладают все ингибиторы АПФ как содержащие SH-группы – каптоприл, капотен, систоприл, тензиомин), так и несодержащие – эналаприл (ренитек, вазотек, энап, энам, эднит), цилазиприл (инхибейс), квинаприл (аккупро, аккуприл), периндоприл (престариум, коверсил), ралиприл (тритаце, альта-це, деликс), спираприл (репресс), трандалоприл (гоптен, одрик), фозиноприл (фозинорм, мозек). Следует остановиться и на показаниях к применению препаратов других групп с целью терапии больных ишемической болезнью сердца. Включение в комплекс фармакологических средств пирасетама позволяет усилить анаболическую фазу обмена и устранить плазменный дисбаланс циклических нуклеотидов, уменьшая триглицеридемию и концентрацию в плазме крови липопротеидов очень низкой плотности.

Исследованиями последних лет фармакологами и клиницистами отмечена важная роль α -адренорецепторов в регуляции сосудистого тонуса. Вместе с тем, данные об антиангинальном эффекте селективных α -адреноблокаторов у пациентов с ишемической болезнью сердца противоречивы. Установлено, что селективный α -адреноблокатор празозин (адверзутен) в дозе, существенно не влияющей на артериальное давление (1-2 таблетки в сутки), обеспечивает антиангинальный эффект у пациентов с атеросклерозом. При этом отмечается повышение толерантности к физической нагрузке вследствие уменьшения микроциркуляции. Препарат также снижает частоту безболевых эпизодов ишемии миокарда, способствуя улучшению клинического контроля за течением ИБС. Проявление антиангинального эффекта способствует антиаритмическому влиянию (уменьшение частоты желудочковых экстрасистол). Кардиопротекторный эффект установлен у активаторов АТФ-чувствительных

калиевых каналов – кромакалима, априма (априкалима), а также у отличающихся большей кардио- чем вазопротекцией BMS180448 и бимакалина (EMD -52 или SR-44866). Кардиопротективный эффект при ишемии, вызванной изопроterenолом, отмечен у блокаторов хлорных каналов: антрацен-9-карбокислоты (9AC) и 4-ацетамид-4-изотиоцианат-тилбена-2,2-дисульфовой кислоты (SITS) в экспериментах на изолированных клетках желудочков морских свинок.

С 2010 года разрабатываются селективные и неселективные ингибиторы эндотелина-1 с целью создания эффективных антиангинальных препаратов. Селективный антагонист рецепторов эндотелина BQ-123 улучшает выживаемость крыс после воспроизведения экспериментального инфаркта миокарда.

В результате многолетних исследований по созданию сердечно-сосудистых препаратов, сотрудниками НПО «Фарматрон» (Запорожье, Украина) под руководством профессора Мазура И.А. на основе 4-амино-1,2,4-триазола разработан новый оригинальный препарат Гипертрил, являющийся кардиоселективным β -адреноблокатором с NO-миметическим эффектом, проявляющий антигипертензивные, антиангинальные, противоишемические, фибринолитические и антиоксидантные свойства. Доклиническими исследованиями показано, что введение Гипертрила параллельно формированию острого инфаркта миокарда приводило к 100% снижению летальности и улучшению показателей ЭКГ, характерных для кардиоселективных β -адреноблокаторов – снижению ЧСС, увеличению амплитуды зубца R на фоне снижения суммарной степени отклонения интервала ST ($\Sigma\Delta$ ST) от изолинии по сравнению с контрольной группой, что указывало на сохранение более высокой работоспособности миокардиоцитов и проявление противоишемического действия у исследуемого препарата, а также к уменьшению зоны некроза миокарда, снижению плотности апоптотически и деструктивно измененных кардиомиоцитов, повышению плотности ядер кардиоцитов, повышению в них РНК по сравнению с группой нелеченных животных, что свидетельствовало о наличии выраженного кардиопротективного действия у потенциального препарата [6].

Также было выявлено наличие у Гипертрила свойств NO-миметика – в сердце животных с инфарктом миокарда, получавших Гипертрил, было обнаружено увеличение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы, повышение ее активности и увеличение

продукции NO, что повышало адаптационные возможности кардиомиоцитов к ишемии [1].

Гипертрил улучшает показатели общей и кардиогемодинамики в условиях острой ишемии миокарда – урежает сердечный ритм, снижает АД, уменьшает общее периферическое сопротивление сосудов. Введение Гипертрила приводит к увеличению ударного объема, систолического и сердечного индексов в условиях острой ишемии миокарда. Полученные данные демонстрируют наличие у Гипертрила характеристик кардиоселективного β -адреноблокатора со свойствами периферического вазодилатора [2].

Гипертрил проявляет выраженные антигипертензивные у крыс линии SHR. Гипертрил уменьшает нарушения в системе L-аргинин-NO-синтаза-NO миокарда при артериальной гипертензии. Гипертрил проявляет NO-миметические свойства, повышая синтез NO за счет повышения экспрессии эндотелиальной NOS в миокарде, кроме того усиливая защитные эффекты этого мессенджера, повышающие резистентность кардиомиоцита к неблагоприятным воздействиям за счет уменьшения его превращения в пероксинитрит (снижение нитротирозина) или другие дериваты. Назначение Гипертрила при артериальной гипертензии сохраняет гистоструктуру миокарда, уменьшает гипертрофию и тормозит апоптоз кардиомиоцитов [9,11].

Таким образом, несмотря на достигнутые успехи в области лечения патологии сердечно-сосудистой системы проблема остается актуальной, что требует настоятельной необходимости разработки и создания новых эффективных антиангинальных средств с новыми механизмами действия. Перспективным направлением решения этой проблемы является создание оригинальных препаратов с β -адреноблокирующей активностью и NO-миметическим эффектом.

Список литературы

1. Беленичев И.Ф., Мазур И.А., Кучеренко Л.И., Волчик Ю.А., Абрамов А.В., Бухтиярова Н.В., Парнюк Н.В. / NO-миметична дія нового антиангінального препарату МТ при експериментальному інфаркті міокарда / Клінічна фармація. Харків-2012.-т.16. №3. с. 36-40
2. Беленичев И.Ф., Кучеренко Л.И., Волчик Ю.А., Абрамов А.В., Бухтиярова Н.В. Некоторые аспекты кардиопротекторного действия нового β -адреноблокатора с NO-миметическим эффектом "Гипертрил" на модели инфаркта миокарда / "Фармакологія та лікарська токсикологія" №4-5 (40)/2014, С. 11-16
3. Бова А.А., Трисветова Е.Л. БГМУ. История создания и классификация ингибиторов АПФ - "Медицинская панорама" № 8, октябрь 2003.
4. Давыдова И.В. Блокаторы кальциевых каналов: механизмы действия, классификация, показания и противопоказания к применению [Текст] / И. В. Давыдова, Н. А. Перепельченко, Л. В. Клименко // Новости медицины и фармации. Кардиология. — 2009. — № 274. — С. 13-20.
5. Канорский С. Г., Трегубов В. Г., Покровский В. М. Эффективность терапии метопролола сукцинатом у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II функционального класса и артериальной гипертензией // АГ. 2011. №3. С.29-30.
6. Мазур И.А., Беленичев И.Ф., Колесник Ю.М., Кучеренко Л.И. и др."Бромид 1- β -фенилэтил-4-амино-1,2,4-триазолия обладающий кардиопротективным, противоишемическим, антигипертензивным, антиоксидантным, протеинсинтетическим и энерготропным действием"/ Пат. РФ №2404974 от 27.11.10 Решение комитета о выдаче пат. от 19.05.10 по заявке 2008148765
7. Мартимьянова Л. А., Макиенко Н. В., Усань Н. Ю. Блокаторы бета-адренорецепторов в терапевтической клинике // Вестник ХНУ им. В.Н. Каразина. Серия Медицина. . 2008. №16 (831). С.95-104.
8. Машковский М. Д. Лекарственные средства.— 16-е изд., перераб., испр. и доп.— М.: Новая волна, 2012.-стор. 431-432
9. Парнюк Н.В., Беленичев И.Ф., Кучеренко Л.И. Влияние нового антиангинального и антигипертензивного препарата "Гипертрил" на биохимические и морфологические показатели нейродеструкции и сопряженные с ними нарушения когнитивных функций в условиях экспериментальной артериальной гипертензии/ "Интер-медикал" №1(7)/2015, С. 48-53
10. Сятиня М.Л., Попович В.П., Негода Т.С. Дослідження асортименту антигіпертензивних лікарських препаратів на фармацевтичному ринку України (Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики (2011) випуск XXIV, №1 - 111)
11. Чекман И.С., Беленичев И.Ф., Кучеренко Л.И., Мазур И.А., Волчик Ю.А., Нагорная Е.А., Бухтиярова Н.В., Парнюк Н.В. Влияние нового препарата «Гипертрил» на показатели кардио- и системной гемодинамики кролей с острой ишемией миокарда/ Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія № 2 (62)/2013. С.7-14/

12. MacMahon S., Peto R., Culter J. et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias // Lancet 2010; 335 (8692): 765–774.

13. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. (2013) Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of

Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. J. Hypertens., 31: 2192-2194.

14. Справочник лекарственных средств online. [Электронный ресурс]// Компендиум. Режим доступа: <http://compendium.com.ua/atc>