

УДК 616.12-008.331.1-085+615.252.349.7

## ПЕРСПЕКТИВИ КОМБІНОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ АЛІСКІРЕНУ І НЕБІВОЛОЛУ ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБИ ТА МОЖЛИВІСТЬ ЇХ ХІМІЧНОЇ ВЗАЄМОДІЇ

**В.К.Гринь, С.М.Лящук\*, О.С.Нальотова**

Донецький національний медичний університет ім. М.Горького  
Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М.Литвиненка НАН України\*

*Ключові слова:* аліскірен; небіволол; комбіноване застосування; хімічна взаємодія; фармакологічний аналіз

### PROSPECTS OF THE COMBINED APPLICATION OF ALISKIREN AND NEBIVOLOL IN ARTERIAL HYPERTENSION AND POSSIBILITY OF THEIR CHEMICAL INTERACTION

**V.K.Grın, S.M.Lyashchuk\*, O.S.Nalyotova**

*Donetsk National Medical University named after M.Gorky, Institute of Physico-organic Chemistry and Coal Chemistry named after L.M.Litvinenko at NAS of Ukraine\**

*Key words:* aliskiren; nebivolol; combined application; chemical interaction; pharmacological analysis

*The possibility of pharmacological control of the sympathetic and renin-angiotensin systems activity in arterial hypertension determines prospects of the combined application of aliskiren and nebivolol. To solve the question about the possibility of the combined application of medicines it is necessary to have information about their possible chemical interaction or about the absence of such interaction. The interaction of aliskiren and nebivolol, as well as their cations does not result in covalent chemical binding between them, and it leads to formation of labile complexes bound by weak intermolecular forces (mainly, Van-der-Waals and electrostatic ones). Such complexes are easily destroyed in the aqueous medium under ordinary conditions, and it results in a mixture of initial substances.*

Класичною неінфекційною епідемією в історії людства, що визначає структуру серцево-судинної захворюваності і смертності, є артеріальна гіпертензія (АГ) [3, 4], яка діагностується в 30-35% дорослого населення економічно розвинених країн, включаючи Україну. Майже у 90% випадків причину АГ встановити неможливо. Мова йде про ідіопатичну (первинну або есенціальну) гіпертензію, тобто гіпертонічну хворобу (ГХ) [6, 8].

Відсутність лікування при ГХ призводить до зростання ризику ішемічної хвороби серця (ІБС), інсультів, уражень нирок і збільшення загальної смертності [3, 4, 6]. Правильна та своєчасна фармакотерапія АГ забезпечує зниження ризику цих ускладнень [9]. Таким чином, на-

данням адекватної фармакотерапії АГ лікар вирішує серйозну медико-соціальну проблему профілактики її фатальних ускладнень [12].

У теперішній час арсенал антигіпертензивних лікарських засобів (АГЛЗ) є надто широким, що ускладнює лікарю вибір найбільш відповідного для даного хворого лікарського засобу (ЛЗ) [11, 12]. Поява нових АГЛЗ ускладнює не лише правильність вибору того або іншого ЛЗ відповідно до клініко-патогенетичного варіанту та стадії ГХ, але й надання точної оцінки ступеня ефективності, а також прогнозування результату взаємодії АГЛЗ [1, 5, 7]. Сучасна фармакотерапія ГХ заснована на принципі комбінованого вживання АГЛЗ з різними механізмами дії,

що виключає конкуренцію ЛЗ за місця первинного скріплення і забезпечує медикаментозну дію на різних ланках патогенезу формування та прогресування ГХ [1, 5, 9, 13].

Беручи до уваги надзвичайне значення симпатoadреналової (САС) і ренін-ангіотензинової (РАС) систем у патогенезі ГХ, розвитку органних уражень (з них тонус судин і рівень артеріального тиску (АТ), ремоделювання судинної стінки та серцевого м'язу, вплив на механізми розвитку та прогресування атеросклерозу, гломерулосклерозу та інших порушень), обумовлених нею, модулятори активності САС і РАС вже понад 40 років є одними з найбільш застосовуваних ЛЗ при первинній та вторинній АГ [7, 18].

У теперішній час фармакологічний контроль стану РАС забезпечується переважно трьома групами ЛЗ: інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), блокатори ангіотензинових рецепторів 1 типу (БАР)

**В.К.Гринь** – академік Національної академії медичних наук України, доктор мед. наук, професор, директор Інституту невідкладної та відновлювальної хірургії НАМН України, завідувач кафедри загальної практики, сімейної медицини Донецького медичного університету ім. М.Горького

**С.М.Лящук** – канд. хім. наук, старший науковий співробітник Інституту фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М.Литвиненка НАН України (м. Донецьк)

та інгібітори реніну. Головний очікуваний результат вживання цих ЛЗ – зменшення негативного впливу основного ефектора РАС – ангіотензину II (АТ II). Каскад його синтезу з ангіотензиногену (АТГ) запускає ренін, що вивільняється юктагломерулярним апаратом (ЮГА) нирок. Ангіотензин I (АТ I), що утворився з АТГ за участю АПФ, трансформується в «ключову» сполуку – АТ II [18].

Тривале вживання ІАПФ і БАР призводить до розвитку «ефекту вислизання» («escape phenomenon») – зниження ефективності антигіпертензивного та органопротективного ефектів. У розвиток цього ефекту, поза сумнівом, вносить вклад механізм негативного зворотного зв'язку, який реалізується через пряму дію АТ II на ЮГА [7, 18].

Контроль активності РАС за рахунок зниження синтезу реніну ЮГА може здійснюватися також при використанні  $\beta$ -адреноблокаторів ( $\beta$ -АБ). У цьому плані представляє великий інтерес ефективний АГЛЗ – небіволон, котрий має виняткову селективність до  $\beta_1$ -адренорецепторів ( $\beta_1$ -АР). До теперішнього часу не робилися спроби комбінованого вживання аліскірену та небіволону. У той же час така комбінація може дати добрий результат у хворих на ГХ при вживанні цих ЛЗ в мінімальних дозах [16].

Для вирішення питання про перспективи комбінованого використання ЛЗ необхідно мати відомості про їх можливу хімічну взаємодію або про її відсутність. Утворення нових сполук або міцних хімічних комплексів може спричиняти зниження/підвищення (зникнення) фармакологічної активності застосованих ЛЗ. Можливе також утворення метаболітів, що мають токсичні властивості.

В останнє десятиріччя методи молекулярної механіки і квантової хімії почали широко використовуватись у практиці хі-

мічних, біохімічних та фармакологічних досліджень [10, 17]. Ці методи допомагають вирішенню питань описання існуючих молекулярних систем, передбачення властивостей сполук. Їх використовують у програмах молекулярного докінгу при пошуку нових лікарських субстанцій, при дослідженнях реакційної здатності молекул та активних центрів ферментів. Особливий розвиток вони отримали у супрамолекулярній хімії [14, 19], яка досліджує ансамблі, що складаються з двох і більше молекул. Останні утримуються разом завдяки міжмолекулярній взаємодії, яка не приводить до утворення міцних ковалентних (хімічних) зв'язків [15].

Мета дослідження полягала в обґрунтуванні можливості комбінованого застосування інгібітора реніну (аліскірену) і  $\beta_1$ -АБ (небіволону) шляхом кількісної оцінки міцності міжмолекулярної взаємодії компонентів у модельному комплексі аліскірен//небіволон на основі результатів напівемпіричних квантово-хімічних розрахунків.

### Матеріали та методи

Для встановлення можливості хімічних реакцій та міжмолекулярної взаємодії між аліскіреном і небіволоном, а також їх протонованих форм (катионів), що входять до складу лікарських препаратів, був використаний квантово-хімічний підхід – проводилась оцінка енергії внутрішньо- і міжмолекулярних взаємодій вихідних молекул та їх агрегатів (комплексів).

З метою кількісної оцінки сили взаємодії досліджуваних молекул проводились розрахунки просторової будови, електронних та енергетичних параметрів молекул аліскірену і небіволону, а також їх комплексів з використанням найсучаснішого на сьогодні напівемпіричного квантово-хімічного методу PM7, оптимізованого для розрахунків органічних молекул та їх комп-

лексів і реалізованого у програмі MOPAC-2012 [20]. Для управління процесом розрахунку та візуалізації результатів використовували програму Facio-16.4.1 [21].

Для визначення глобальних енергетичних мінімумів, що відповідають найбільш стійким конформерам, проводилась повна оптимізація геометрії досліджуваних молекулярних структур у межах підходу ОХФ (обмеженого Хартрі-Фока). В результаті знаходили та аналізували усі стаціонарні точки на ППЕ (поверхні потенційної енергії). Критерій збігу СУП (самоузгодженого поля) був обраний рівним 0,00001. Для пошуку мінімумів на ППЕ застосовували алгоритм Полака-Рібера при градієнті 0,001 ккал/(Å·моль). Для найбільш енергетично вигідних конформерів індивідуальних молекул та їх агрегатів розраховували термодинамічні характеристики, а також теплові ефекти комплексоутворення.

### Результати та їх обговорення

На першому етапі вивчалась можливість хімічної взаємодії досліджуваних нейтральних субстанцій – аліскірену А(0), небіволону Н(0), а також їх протонованих форм (відповідно, А(Н<sup>+</sup>) і Н(Н<sup>+</sup>)), оскільки саме катіони цих молекул входять до складу лікарських препаратів (використовують аліскірену геміфумарат та небіволону гідрохлорид). На рис. 1 показано, що у складі кожної молекули є лише одна аміногрупа, яка здатна піддаватися протонуванню.

Таким чином, у реальних умовах *in vivo* в межах рН  $\approx$  6-8 при температурі 36-38°C можуть існувати чотири типи молекул: дві «нейтральні» молекули (аліскірен А(0) і небіволон Н(0)) та дві їх протоновані форми (А(Н<sup>+</sup>) і Н(Н<sup>+</sup>)). Це приводить до утворення чотирьох типів комплексів: А(0)//Н(0); А(Н<sup>+</sup>)//Н(0); А(0)//Н(Н<sup>+</sup>) і А(Н<sup>+</sup>)//Н(Н<sup>+</sup>). Слід відмітити, що останній комплекс роз-

Таблиця 1

**Загальні характеристики молекул аліскірену, небівололу, їх катіонів і комплексів за результатами розрахунків у наближенні PM7**

| Сполука (комплекс)                     | $S_c, \text{\AA}^2$ | $V_c, \text{\AA}^3$ | Енергії МО, еВ |        | $\mu, \text{Д}$ | $P_i, \text{еВ}$ |
|--|---------------------|---------------------|----------------|--------|-----------------|------------------|
|  |                     |                     | ВЗМО           | НВМО   |                 |                  |
| A(0)                                   | 576,0               | 724,1               | -8,887         | 0,286  | 6,92            | 8,887            |
| A(H <sup>+</sup> )                     | 519,0               | 721,3               | -11,263        | -2,635 | 7,86            | 11,263           |
| H(0)                                   | 399,8               | 461,7               | -8,883         | -0,405 | 3,64            | 8,883            |
| H(H <sup>+</sup> )                     | 396,6               | 461,9               | -11,401        | -3,690 | 11,78           | 11,401           |
| A(0)//H(0)                             | 763,8               | 1200,8              | -8,789         | -0,285 | 4,02            | 8,789            |
| A(H <sup>+</sup> )//H(0)               | 691,8               | 1182,5              | -10,726        | -2,543 | 13,47           | 10,726           |
| A(0)//H(H <sup>+</sup> )               | 673,7               | 1166,5              | -10,572        | -2,393 | 9,90            | 10,572           |
| A(H <sup>+</sup> )//H(H <sup>+</sup> ) | 693,4               | 1201,0              | -12,966        | -4,501 | 10,70           | 12,966           |

глядався як найбільш типовий (близький до реальних умов), оскільки до його складу входять відповідні фармакологічні (протоновані) форми.

Попередній аналіз природи наявних функціональних груп, які входять до складу досліджуваних молекул (CH<sub>3</sub>O-; -O-; -OH; -CONH-; -CONH<sub>2</sub>; -NH<sub>2</sub>; -NH-), їх кислотності, основності та реакційної здатності показав, що

найбільш реакційноздатними є відповідні аміногрупи. Вони легко протонуються (в кислому середовищі – pH<7) та депротонуються (в лужному – pH>7). Однак ці реакції не приводять до утворення хімічних зв'язків між досліджуваними молекулами. Але цей факт не виключає фізико-хімічні (міжмолекулярні) взаємодії (ван-дер-ваальсові, електростатичні, гідрофоб-

ні, утворення водневих зв'язків), оскільки у складі молекул присутні електродонорні та електроакцепторні центри (вони входять до складу функціональних груп, що наведені вище), які утворюють локальні області підвищеної та зниженої електронної густини.

У табл. 1 представлені деякі загальні характеристики молекул аліскірену, небівололу, їх катіонів та комплексів за результатами розрахунків у наближенні PM7: площа поверхні, доступна для молекул води ( $S_c$ ), об'єм молекул (комплексів) ( $V_c$ ), енергії верхньої зайнятої і нижньої вакантної молекулярних орбіталей (МО) (відповідно, ВЗМО і НВМО), дипольний момент ( $\mu$ ) і потенціал іонізації ( $P_i$ ).

Результати свідчать, що катіони досліджуваних молекул та їх комплекси мають високі дипольні моменти. Це повинно приводити до їх сильної взаємодії з молекулами води у розчині (сольватації), яка сприяє дисоціації (розпаду) агрегатів (комплексів) на окремі компоненти. Значення енергій граничних орбіталей (ВЗМО і НВМО) свідчать про можливість слабкої донорно-акцепторної взаємодії молекул та їх протонованих форм. Про силу такої взаємодії можна говорити, аналізуючи результати термодинамічних розрахунків (значення теплоти утворення ( $H^\circ$ ), стандарт-

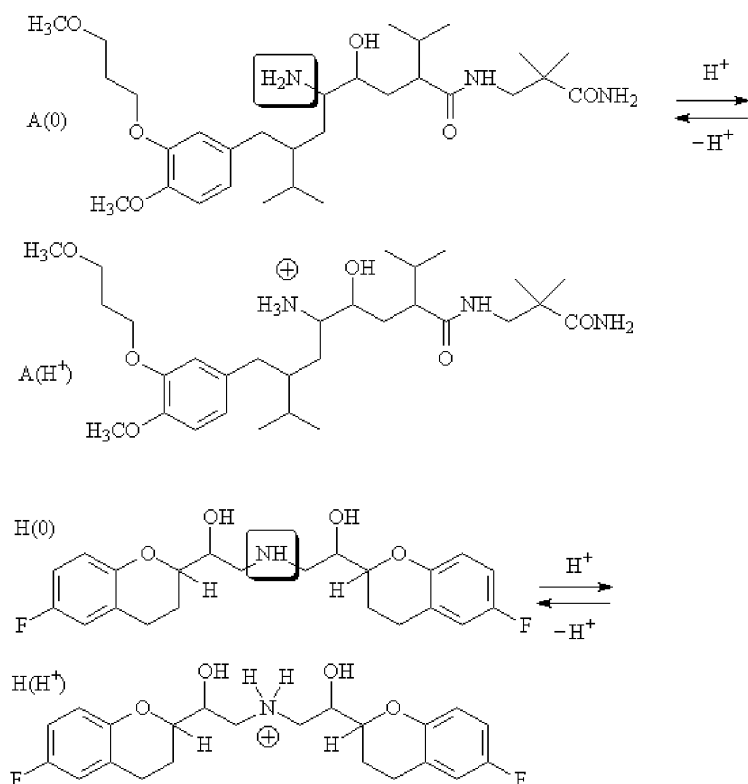


Рис. 1. Нейтральні (A(0), H(0)) і протоновані (A(H<sup>+</sup>), H(H<sup>+</sup>)) форми аліскірену і небівололу

Таблиця 2

**Основні термодинамічні характеристики молекул аліскірену, небівололу, їх катіонів та комплексів за результатами розрахунків у наближенні РМ7**

| Сполука (комплекс)                     | H <sup>f</sup> , ккал/моль | ΔH <sup>0</sup> <sub>298</sub> , ккал/моль | ΔS <sup>0</sup> <sub>298</sub> , кал/(К·моль) | ΔG <sup>0</sup> <sub>298</sub> , ккал/моль |
|--|----------------------------|--|---|--|
| A(0)                                   | -317,03                    | 27,39                                      | 247,20  | -46,22                                     |
| A(H <sup>+</sup> )                     | -212,95                    | 26,95                                      | 239,07  | -44,27                                     |
| H(0)                                   | -237,36                    | 16,45                                      | 178,67  | -36,89                                     |
| H(H <sup>+</sup> )                     | -90,91                     | 15,74                                      | 164,53  | -33,43                                     |
| A(0)//H(0)                             | -583,19                    | 44,40                                      | 372,11  | -66,46                                     |
| A(H <sup>+</sup> )//H(0)               | -483,24                    | 42,53                                      | 348,75  | -61,47                                     |
| A(0)//H(H <sup>+</sup> )               | -476,23                    | 42,54                                      | 346,31  | -60,57                                     |
| A(H <sup>+</sup> )//H(H <sup>+</sup> ) | -307,15                    | 42,91                                      | 352,38  | -61,98                                     |

ної ентальпії (ΔH<sup>0</sup><sub>298</sub>), стандартної ентропії (ΔS<sup>0</sup><sub>298</sub>), енергії Гіббса (ΔG<sup>0</sup><sub>298</sub>), які були проведені на основі оптимізованої геометрії сполук та комплексів і наведені у табл. 2.

Результати розрахунків свідчать, що взаємодія між досліджуваними молекулами та їх катіонами не приводить до утворення ковалентних хімічних зв'язків, однак міжмолекулярна взаємодія присутня (це в основному електростатична взаємодія між протилежно зарядженими атомами різних молекул, а також ван-дер-ваальсова взаємодія). Така взаємодія приводить до утворення нестійких асоціатів, що при звичайній температурі і в реальних умовах сольватації у водному середовищі легко дисоціюють, даючи вихідні сполуки. Структура міжмолекулярного комплексу A(H<sup>+</sup>)//H(H<sup>+</sup>), розрахована у квантово-хімічному наближенні РМ7, показана на рис. 2.

Оцінку міцності таких асоціатів проводили, виходячи з термодинамічних показників утворення вихідних сполук і комплексів (теплоти утворення та енергій Гіббса) та використовуючи наступні загальні формули:

$$Q = H^f_{(A(0) \text{ або } A(H^+))} + H^f_{(H(0) \text{ або } H(H^+))} - H^f_{((A(0 \text{ або } A(H^+)))/(H(0) \text{ або } H(H^+)))}$$

$$\Delta G^0_{298(A(0))} = \Delta H^0_{298(A(0))} - T \cdot \Delta S^0_{298(A(0))};$$

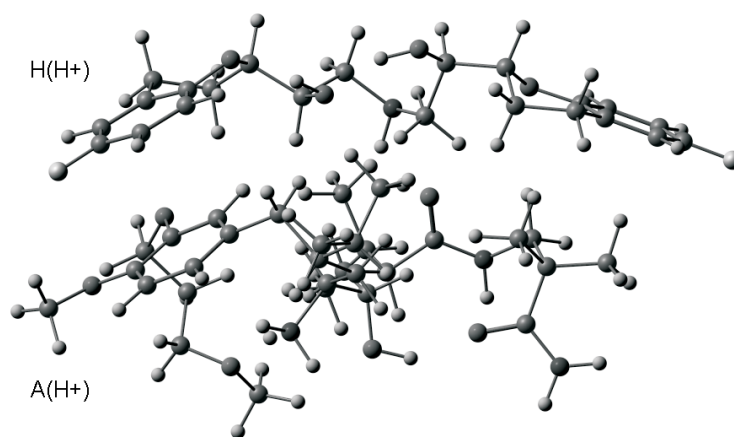


Рис. 2. Структура міжмолекулярного комплексу A(H<sup>+</sup>)//H(H<sup>+</sup>), розрахована у наближенні РМ7

$$\Delta G^0_{298(A(H^+))} = \Delta H^0_{298(A(H^+))} - T \cdot \Delta S^0_{298(A(H^+))};$$

$$\Delta G^0_{298(H(0))} = \Delta H^0_{298(H(0))} - T \cdot \Delta S^0_{298(H(0))};$$

$$\Delta G^0_{298(H(H^+))} = \Delta H^0_{298(H(H^+))} - T \cdot \Delta S^0_{298(H(H^+))};$$

$$\Delta \Delta G^0_{298} = \Delta G^0_{298(A(0) \text{ або } A(H^+))} + \Delta G^0_{298(H(0) \text{ або } H(H^+))} -$$

$$\Delta G^0_{298((A(0 \text{ або } A(H^+)))/(H(0) \text{ або } H(H^+)))}$$

При цьому чим більше величина Q і чим менше ΔΔG<sup>0</sup><sub>298</sub>,

тим енергетично більш вигідне утворення асоціату (він більш міцний). Як свідчать результати розрахунків термодинамічних характеристик комплексоутворення, наведені у табл. 3, в усіх випадках утворення асоціатів можливе (реакція екзотермічна), однак по міцності ці асоціати суттєво відрізняються. Важливим фактом є те, що найменш міцним виявився саме комплекс, що утворюється протонованими аліскіреном і небівололом – фармакологічни-

Таблиця 3

**Тепловий (Q) та загальний енергетичний (ΔΔG<sup>0</sup><sub>298</sub>) ефекти утворення комплексів**

| Комплекс                               | Q, ккал/моль | ΔΔG <sup>0</sup> <sub>298</sub> , ккал/моль |
|--|--------------|---|
| A(0)//H(0)                             | 28,80        | -16,65                                      |
| A(H <sup>+</sup> )//H(0)               | 32,93        | -19,69                                      |
| A(0)//H(H <sup>+</sup> )               | 68,30        | -19,08                                      |
| A(H <sup>+</sup> )//H(H <sup>+</sup> ) | 3,29         | -15,72                                      |

ми формами цих сполук. Енергія дисоціації його відповідає одному водородному зв'язку [2], що повинно призводити до легкого руйнування такої лабільної структури у водному розчині до вихідних компонентів – аліскірену і небівололу. Таку слабку взаємодію компонентів у цьому комплексі можна пояснити наявністю електростатичного відштовхування протонів аліскірену та небівололу, що входять до його складу. Найбільш міцним виявився комплекс  $A(0)/H(H^+)$  завдяки утворенню сильних водневих зв'язків за участю групи  $>NH_2^+$  протонізованого небівололу та груп  $-NH_2$ ,  $-OH$  і  $>C=O$  нейтральної форми аліскірену. Однак і в цьому випадку сольватація комплексу у водному розчині повинна приз-

водити до його суттєвого послаблення і дисоціації.

Оцінка відстані між атомами окремих компонентів у розглянутих комплексах в області «контакту» показала, що ці відстані складають 3,2-5,8 Å, що значно перевищує довжину ковалентного зв'язку (порядку 1,54 Å і менше). Такі відстані характерні для слабких комплексів, що легко дисоціюють [14, 15, 19]. Крім того, частка дисперсійних взаємодій (диполь-дипольні взаємодії між атомами, що виникають внаслідок утворення наведених зарядів при зближенні молекул) мала і не перевищує 5% (заряди на атомах змінюються мало при утворенні асоціатів). Беручи до уваги сукупність наведених фактів, можна зробити висновок, що в досліджу-

ваних комплексах не утворюються ковалентні хімічні зв'язки між компонентами (в усіх випадках сили відштовхування порівнювані з силами притягання).

#### ВИСНОВКИ

1. Можливість фармакологічного контролю активності САС і РАС при ГХ визначає перспективність комбінованого застосування аліскірену і небівололу.

2. Взаємодія аліскірену і небівололу, а також їх катіонів не приводить до хімічних перетворень з утворенням ковалентних зв'язків, а закінчується утворенням лабільних комплексів, зв'язаних слабкими міжмолекулярними силами (головним чином, ван-дер-ваальсовими та електростатичними), які легко дисоціюють.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Адашева Т.В., Задионченко В.С., Гринева З.О. и др. // *Мед. совет.* – 2011. – №1-2. – С. 41-43.
2. Билобров В.М. Водородная связь. Межмолекулярные взаимодействия. – К.: Наукова думка, 1993. – 520 с.
3. Горбась І.М. // *Здоров'я України.* – 2007. – № 21/1 (додатковий). – С. 62-63.
4. Горбась І.М. // *Укр. кардіол. журн.* – 2007. – №2. – С. 21-25.
5. Дзяк Г.В., Ханюков А.А., Писаревская О.В. и др. // *Укр. мед. часопис.* – 2009. – №1 (69). – С. 17-25.
6. Директивы по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2007 (Сокр. излож.) / Рабочая группа по диагностике и лечению артериальной гипертензии // *Медицина світу.* – 2007. – Т. XXIII, №1. – С. 20-39.
7. Ермолаева А.С., Дербенцева Е.А., Дралова О.В. и др. // *Лекарственные средства: Прикладная фармакология и персонализированная фармакотерапия.* – 2011. – №1. – С. 32-36.
8. Жарінов О.Й. // *Серце і судини.* – 2007. – №1 (17). – С. 8-13.
9. Карпов Ю.А. // *Рус. мед. журн.* – 2008. – №16 (21). – С. 1145-1448.
10. Кларк Т. Компьютерная химия. – М.: Мир, 1990. – 385 с.
11. Кобалова Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевальде С.В. // *Кардиол.* – 2008. – Т. 48, №2. – С. 72-87.
12. Коваленко В.М., Сіренко Ю.М., Дорогой А.П. // *Укр. кардіол. журн.* – 2005. – №1. – С. 9-15.
13. Ковалёва О.Н., Шаповалова С.А. Фармакотерапия гипертонической болезни. – Х., 2005. – 136 с.
14. Лен Ж.-М. Супрамолекулярная химия. Концепции и перспективы. – Новосибирск: Наука, 1998. – 334 с.
15. Маррел Дж., Кеттл С., Теддер Дж. Химическая связь. – М.: Мир, 1980. – 382 с.
16. Мысниченко О.В., Коваль С.Н. // *Укр. терапевт. журн.* – 2009. – №2. – С. 57-62.
17. Соловьев М.Е., Соловьев М.М. Компьютерная химия. – М.: СОЛОН-Пресс, 2005. – 535 с.
18. Стасюк О.В. // *Клін. та експеримент. патол.* – 2010. – Т. 9, №1. – С. 72-76.
19. Стід Дж.В., Етвуд Дж. Супрамолекулярная химия. В 2-х т. – М.: Академкнига, 2007. – Т. 1. – 479 с.
20. Stewart J.J.P. MOPAC2012: program. – Colorado Springs: Stewart Computational Chemistry, 2012. – Mode of access: <http://openmopac.net>
21. Suenaga M. // *J. Comput. Chem. Jpn.* – 2005. – Vol. 4, №1. – P. 25-32. – Mode of access: <http://www.bbiq.jp/zzzfelis/Facio.html>

**ПЕРСПЕКТИВИ КОМБІНОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ АЛІСКІРЕНУ І НЕБІВОЛОЛУ ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБИ ТА МОЖЛИВІСТЬ ЇХ ХІМІЧНОЇ ВЗАЄМОДІЇ****В.К.Гринь, С.М.Лящук\*, О.С.Нальотова****Донецький національний медичний університет ім. М.Горького, Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М.Литвиненка НАН України\*****Ключові слова:** аліскірен; небіволол; комбіноване застосування; хімічна взаємодія; фармакологічний аналіз

*Можливість фармакологічного контролю активності симпатoadреналової і ренін-ангіотензинової систем при гіпертонічній хворобі визначає перспективність комбінованого застосування аліскірену і небівололу. Для вирішення питання про можливість комбінованого застосування лікарських засобів необхідно мати відомості про їх можливу хімічну взаємодію або про її відсутність. Взаємодія аліскірену і небівололу, а також їх катіонів не приводить до ковалентного хімічного зв'язування між ними, а закінчується утворенням лабільних комплексів, зв'язаних слабкими міжмолекулярними силами (головним чином, ван-дер-ваальсовими та електростатичними). Такі комплекси легко руйнуються у водному середовищі при звичайних умовах, що приводить до суміші вихідних субстанцій.*

**ПЕРСПЕКТИВЫ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ АЛИСКИРЕНА И НЕБИВОЛОЛА ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ ХИМИЧЕСКОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ****В.К.Гринь, С.Н.Лящук\*, О.С.Нальотова****Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М.Литвиненко НАН Украины\*****Ключевые слова:** алискирен; небиволол; комбинированное применение; химическое взаимодействие; фармакологический анализ

*Возможность фармакологического контроля активности симпатoadреналовой и ренин-ангиотензиновой систем при гипертонической болезни определяет перспективность комбинированного применения алискирена и небиволола. Для решения вопроса о возможности комбинированного применения лекарственных средств необходимо иметь сведения об их возможном химическом взаимодействии или об отсутствии такового. Взаимодействие алискирена и небиволола, а также их катионов не приводит к ковалентному химическому связыванию между ними, а заканчивается образованием лабильных комплексов, которые связаны слабыми межмолекулярными силами (главным образом, ван-дер-ваальсовыми и электростатическими). Такие комплексы легко разрушаются в водной среде при обычных условиях, что приводит к смеси исходных субстанций.*

Адреса для листування: 83003, м. Донецьк,  
пр. Ілліча, 16. Тел. (62) 385-95-00.  
E-mail: nalotov@interdon.net.  
Донецький національний медичний університет  
ім. М.Горького

Надійшла до редакції 12.12.2012 р.