

ОСОБЛИВОСТІ МІЖМОЛЕКУЛЯРНОЇ ВЗАЄМОДІЇ АМЛОДИПІНУ, БІСОПРОЛОЛУ ТА ЕЛГАЦИНУ

Пузиренко А.М.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, амлодипін, бісопролол, елгацин, спектрофотометрія

Діагностика та лікування серцево-судинних захворювань (ССЗ) на сьогодні є надзвичайно актуальною медико-соціальною проблемою в світі. Міжнародні експерти все частіше акцентують увагу на тому, що ССЗ слід розглядати як епідемію із загрозливими прогнозами [1,2].

Артеріальна гіпертензія (АГ) у структурі ССЗ займає одне з головних місць, на 2011 рік в Україні зареєстровано понад 12 млн. людей з АГ, а враховуючи численні епідеміологічні дослідження багатьох науково-дослідних установ, можна констатувати, що підвищений артеріальний тиск є у майже 40% дорослого населення світу [3,4]. Також АГ набуває статусу однієї з найважливіших медичних та соціально-економічних проблем у кардіології, та й загалом у медицині, завдяки тому, що є одним з найбільш поширених факторів виникнення фатальних і нефатальних кардіоваскулярних подій, а саме серцевої недостатності, інфаркту міокарду, інсультів, що пов'язано з ураженням органів-мішеней [5,6,7].

В останні роки все більше акцентується уваги на доцільності застосування комбінованої терапії в лікуванні АГ [8]. Даний варіант лікування АГ має переваги перед монотерапією тому, що підвищує схильність хворих до лікування, дозволяє реалізувати різні механізми антигіпертензивних ефектів, уникнути ряду небажаних реакцій, які виникають при застосуванні препаратів з основної групи, погіршують якість лікування та зменшують його ефективність. Однією з раціональних комбінацій для лікування АГ за рекомендаціями Європейської та Української асоціації кардіологів є поєднання блокаторів кальцієвих каналів з в-адреноблокаторами.

Разом з тим, навіть комбіноване застосування препаратів різних груп не здатне в повній мірі попереджати, а тим більше відновлювати ті зміни в метаболізмі та структурі органів, в першу чергу в міокарді, що виникають при АГ [9].

Тому актуальним завданням залишається оптимізація фармакотерапії АГ та корекція порушень з боку органів-мішеней, що спостерігаються при цій патології. Все більший інтерес фармакологи, фармацевти та клініцисти проявляють до малотоксичних метаболітотропних засобів в якості коректорів метаболізму, іонного гомеостазу, функції клітинних мембран, що здатні попереджати або усувати, побічні ефекти лікарських засобів.

В попередні роки науково-дослідні роботи проведені на кафедрі фармакології та клінічної фармакології

Національного медичного університету довели доцільність додавання до фармакотерапії в-адреноблокаторами (карведілол, бісопролол) метаболітотропних лікарських засобів природного та синтетичного походження з антиоксидантними властивостями (тіотриазолін, кверцетин) [10,11,12]. Тому, в плані продовження розробки наукової тематики кафедри з досліджень комбінованої дії антигіпертензивних препаратів "першої лінії" (амлодипін та бісопролол) з новим перспективним та більш ефективним за антиоксидантними властивостями метаболітотропним засобом поліфенольної природи (елгацин) сприятиме розробці обґрунтованих комбінацій препаратів з доведеною вираженою гіпотензивною та достатньою органопротекторною дією базової фармакотерапії АГ на підставі з'ясування фізіологічних, біохімічних і фізико-хімічних механізмів взаємодії цих лікарських засобів.

Проте, при комбінованому застосуванні медикаментів може спостерігатися зменшення/підсилення дії одного з них (або всіх). Наприклад, транквілізатори потенціюють дію засобів для наркозу, аналептики зменшують ефективність даних препаратів. Це може відбуватися за рахунок взаємодії лікарських речовин на рівні фармакокінетичних процесів або фармакодинамічних реакцій.

Мета дослідження: провести досліді по вивченню особливостей взаємодії амлодипіну з бісопрололом, а також даних медикаментів з елгацином.

Матеріали та методи дослідження

У досліді використовували субстанції амлодипіну (Glochem Industries Limited, India), бісопрололу (ЗАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ", Україна) та елгацину (ЗАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ", Україна).

Взаємодію лікарських засобів досліджували *in vitro* на спектрофотометрі "Specord M-40" в ультрафіолетовій частині спектра в діапазоні від 200 до 400 нм із графічною реєстрацією абсолютного значення оптичного поглинання. Про утворення комплексів між молекулами антигіпертензивних препаратів та елгацину судили за змінами піків поглинання та відхиленнями значень їх оптичної щільності. За методом Розе-Дрего визначали різницю оптичного поглинання [13]. Розчинником слугував метанол.

Використовували наступні концентрації досліджуваних медикаментів: амлодипін – 20 мкг/мл; бісопролол – 6 мкг/мл; елгацин – 2 мкг/мл, як найбільш оптимальні для відображення даних на спектрофотограмі.

Результати експериментальних досліджень та їх обговорення

Для дослідження можливості міжмолекулярної взаємодії амлодипіну, бісопрололу та елгацину спочатку були отримані такі значення характерних максимумів оптичного поглинання для кожної досліджуваної речовини: амлодипін – 238, 365 нм; бісопролол – 222 нм; елгацин – 253 нм (табл. 1).

Таблиця 3.1.

Піки оптичного поглинання амлодипіну, бісопрололу, елгацину та у парах амлодипін-бісопролол, амлодипін-елгацин, бісопролол-елгацин

Препарати	Піки оптичного поглинання (нм)		
Амлодипін		238	365
Бісопролол	222		
Елгацин			253
Амлодипін-Бісопролол	225	239	365
Амлодипін-Елгацин		237	253
Бісопролол-Елгацин	222		256

Надалі реєстрували оптичне поглинання пар амлодипін-бісопролол, амлодипін-елгацин, бісопролол-елгацин. У проведених дослідженнях не спостерігалось зміщення значень піків оптичного поглинання у парах амлодипін-бісопролол, амлодипін-елгацин та бісопролол-елгацин (табл. 1). За результатами аналізу спектрів погли-

нання у досліджуваних розчинах відбувається сумація значень оптичного поглинання у діапазоні довжин хвиль від 200 до 400 нм із відхиленнями у межах похибки методу (рис. 1).

Враховуючи хімічну будову досліджуваних сполук, не виключена міжмолекулярна донорно-акцепторна взаємодія між слабкою органічною елаговою кислотою (елгацин) та органічними основами (амлодипін та бісопролол). Проте, це не призводить до утворення нових сталих структур. На даний факт вказує відсутність нових піків поглинання в довгохвильовій частині спектру.

За результатами спектрофотометричного дослідження міжмолекулярних взаємодій амлодипіну, бісопрололу та елгацину можна стверджувати, що зазначені препарати не утворюють між собою нових сталих структур, і не змінюють своїх хімічних властивостей, що узгоджується з даними щодо адитивного, а не потенційованого, зростання гіпотензивного ефекту комбінації амлодипіну з бісопрололом та відсутність у елгацина впливу на АТ, як в монотерапії, так і в сполученні з даними антигіпертензивними препаратами [14]. Це дає обґрунтовані підстави продовжити дослідження в напрямку визначення характеру впливу даних препаратів та їх комбінацій на прооксидантний/антиоксидантний гомеостаз, енергетичний метаболізм, структуру клітинної мембрани, ультраструктуру міокарду в подальших експериментах дослідженнях.

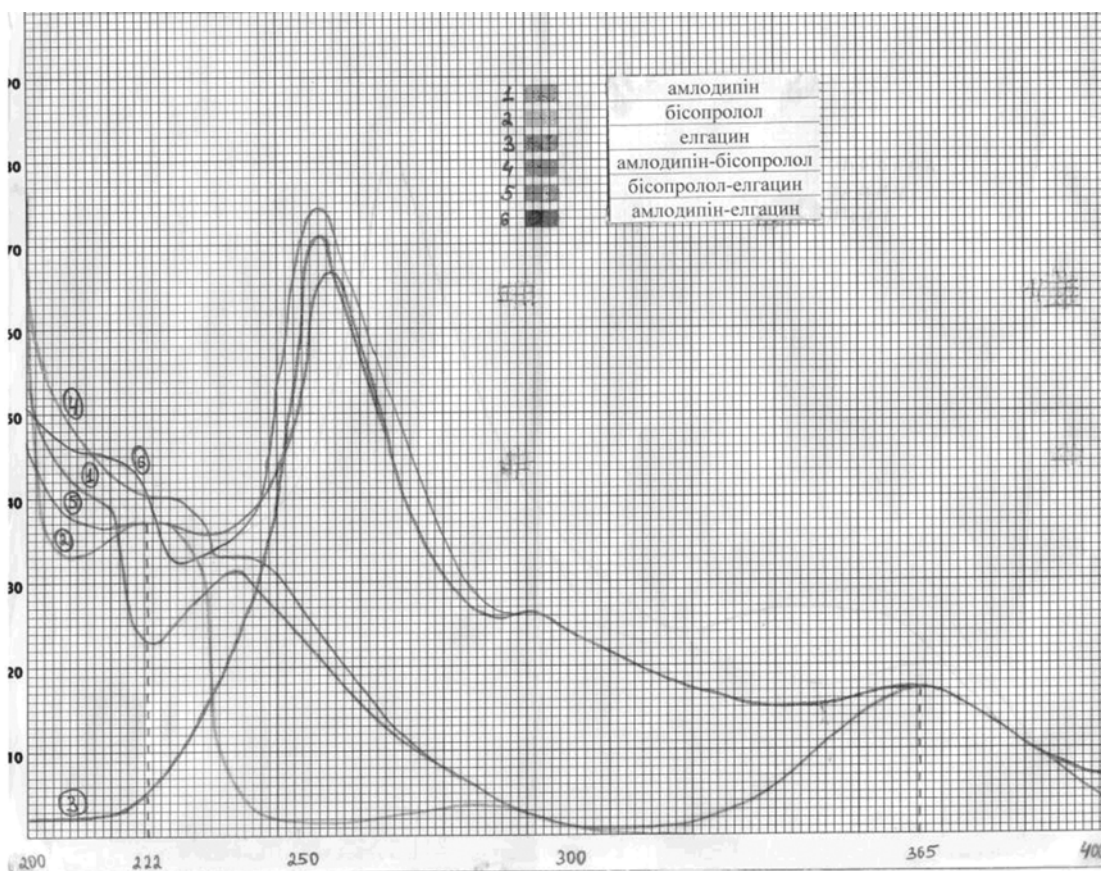


Рис. 3.1. Спектри поглинання амлодипіну (20 мкг/мл), бісопрололу (6 мкг/мл), елгацину (2 мкг/мл) та сумішей амлодипін-бісопролол, бісопролол-елгацин, амлодипін-елгацин

Висновки

Отримані дані свідчать про відсутність хімічної взаємодії при застосуванні амлодипіну з бісопрололом та комбінації зазначених препаратів з елгацином.

Рецензент: член-кореспондент НАН і НАМН України, д.мед.н., професор І.С. Чекман

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *The international burden of cardiovascular disease: responding to the emerging global epidemic* / R.O. Bonow, L.A. Smaha, S.C. Smith [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 1602-1605.
2. Ковалева О.Н. *Метаболический синдром как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний* / О.Н. Ковалева, Т.Н. Амбросова // *Практична ангіологія*. – 2008. – № 3. – С. 28-30.
3. *Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії* / [Є.П. Свіщенко, А.Є. Багрій, Л.М. Єна та ін.]. – К.: Інститут кардіології АМН України ім. М.Д. Стражеска, 2008. – 55 с.
4. Нетьяженко В. *Нова комбінація антагоністів кальцію та в-адреноблокаторів* / В. Нетьяженко, О. Ликов // *Ліки України*. – 2005. – № 7-8. – С. 78-80.
5. *Заклади охорони здоров'я та захворюваність населення України у 2006 році. Статистичний бюлетень. Держкомстат України*. – К., 2007. – 45 с.
6. *Стан здоров'я народу України у зв'язку із хворобами системи кровообігу та можливі шляхи його покращення. Аналітико-статистичний посібник для лікарів* / За ред. В.М. Коваленка. – К., 2004. – 124 с.
7. *Вплив тривалої комбінованої антигіпертензивної терапії на жорсткість артерій еластичного та м'язового типів у пацієнтів із тяжкою артеріальною*

гіпертензією / Г.Д. Радченко, Ю.М. Сіренко, С.М. Кушнір [та ін.] // *Артериальная гипертензия*. – 2009. – № 4. – С. 33-39.

8. *Амосова К.М. Эффективность та переносність препарату леркандипіну в лікуванні хворих із м'якою та помірною артеріальною гіпертензією* / К.М. Амосова, О.Б. Яременко, Т.О. Ковганіч // *Український кардіологічний журнал*. – 2004. – № 3. – С. 42-47.

9. *Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія та супутня патологія* / Ю.М. Сіренко. – Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2010. – 384 с.

10. *Порівняльна морфометрична оцінка ефективності впливу біпрололу та його комбінації з препаратами метаболічного плану на кардіоміоцити щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією* / Р.С. Довгань, Л.О. Стеченко, Т.П. Куфтирева [та ін.] // *Вісн. морфології*. – 2009. – Т.15 – № 1. – С. 1 – 4.

11. *Довгань Р.С. Вплив кверцетину на антигіпертензивну дію біпрололу* / Р.С. Довгань // *Укр. наук.-мед. молодіж. журн.* – 2006. – № 2. – С. 41.

12. *Вплив карведилолу на ультраструктуру міокарда щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією* / М.І. Загородний, Т.П. Куфтирева, Л.О. Стеченко [та ін.] // *Український кардіологічний журнал*. – 2008 – № 6. – С. 79-83.

13. *Rose N.J. An absolute method for the spectroscopic determination of equilibrium constants* / N.J. Rose, R.S. Drego // *J. Am. Chem. Soc.* – 1959. – Vol. 81. – P. 6138-6141.

14. *Визначення антигіпертензивного впливу амлодипін, бісопролол, елгацину та їх комбінації у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією* / А.М. Пузыренко, Н.О. Горчакова, І.С. Чекман [та ін.] // *Галицький лікарський вісник*. – 2011. – Т. 18, № 1. – С. 76-78.

ОСОБЕННОСТИ МЕЖМОЛЕКУЛЯРНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АМЛОДИПИНА, БИСОПРОЛОЛА И ЭЛЛГАЦИНА

Пузыренко А.Н.

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Резюме. Установлено, что в исследуемых парах амлодипин-бисопролол, амлодипин-еллгацин и бисопролол-еллгацин не наблюдалось смещение значений пиков оптического поглощения. По результатам анализа спектров поглощения в исследуемых растворах происходит суммирование значений оптического поглощения в диапазоне длин волн от 200 до 400 нм с отклонениями в пределах погрешности метода.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, амлодипин, бисопролол, элгацин, спектрофотометрия

FEATURES OF THE INTERMOLECULAR INTERACTIONS OF AMLODIPINE, BISOPROLOL AND ELLGACIN

Andrii M. Puzyrenko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary. It is established that in the studied pairs of amlodipine-bisoprolol, amlodipine-ellgacin and bisoprolol-ellgacin not observed shift of the peak optical absorption. The analysis of absorption spectrums of the solutions showed a summation of values of optical absorption in the wavelength range from 200 to 400 nm with deviations within the error of the method.

Key words: hypertension, amlodipine, bisoprolol, ellgacin, spectrophotometry