



І.М. Білай, Р.В. Стець, І.В. Гнітько, М.П. Красько, А.В. Хмельова, В.Р. Стець

## ХІМІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ЕНАЛАПРИЛУ МАЛЕАТУ ПРИ СТЕНОКАРДІЇ НАПРУЖЕННЯ У ОСІБ ПОХИЛОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ

Запорізький державний медичний університет

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, стенокардія напруження, похилий і старечий вік, еналаприлу малеат.

Тривале застосування еналаприлу малеату в терапії стенокардії напруження особами похилого та старечого віку показало наявність антиішемічних та антиаритмічних властивостей інгібіторів ангіотензинперетворюючого фермента. За допомогою хіміко-фармакологічного аналізу обґрунтовано застосування еналаприлу малеату на фоні базисної терапії у хворих на ішемічну хворобу серця.

### Химико-фармакологическая оценка эффективности применения эналаприла малеата при стенокардии напряжения у лиц пожилого и старческого возраста

И.М. Бела́й, Р.В. Стец, И.В. Гни́тько, М.П. Краси́ко, А.В. Хмелева, В.Р. Стец

Длительное применение эналаприла малеата в терапии стенокардии напряжения лицами пожилого и старческого возраста обнаружило наличие антиишемических и антиаритмических свойств ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. С помощью химико-фармакологического анализа обосновано применение эналаприла малеата на фоне базисной терапии у больных ишемической болезнью сердца.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, пожилой и старческий возраста, эналаприла малеат.

### Chemical and pharmacological evaluation of the effectiveness of enalapril maleate in exertional angina pectoris in elderly and senile patients

I.M. Belay, R.V. Stets, I.V. Gnitko, N.P. Krasko, A.V. Khmeleva, V.R. Stets

The long-term administration of enalapril maleate in complex therapy of exertional angina pectoris in elderly persons showed antiischemic, antiarrhythmic effects of angiotensin converting enzyme inhibitors. Using chemical-pharmacological analysis the administration of enalapril against the background of basic therapy in patients with ischemic heart disease was grounded.

**Key words:** coronary artery disease, angina pectoris, elderly patients, enalapril.

В останнє десятиліття в лікуванні ішемічної хвороби серця (ІХС) досягнуто істотних успіхів. Однак прогноз при цьому захворюванні залишається дуже несприятливим. У частини хворих розвивається нестабільна стенокардія, що, в свою чергу, у 10–20% випадків призводить до інфаркту міокарда. Прогресування ІХС супроводжується виникненням і розвитком хронічної серцевої недостатності (СН), що значно знижує виживаність і якість життя хворих. Це визначає актуальність пошуків нових можливостей оптимізації патогенетичної терапії ІХС, у тому числі у осіб похилого та старечого віку [5,6].

У зв'язку з тим, що при одночасному або послідовному застосуванні двох та більше лікарських речовин (ЛР) є вірогідність, що комбінації ліків здатні взаємно змінювати фармакологічні ефекти одна одної або один лікарський засіб може змінювати ефект іншого, тобто, можливий прояв антагонізму, що може бути заснований на фізичній, хімічній або опосередкованій клітиною взаємодії.

#### МЕТА РОБОТИ

Вивчення можливості комбінованого застосування еналаприлу малеату та базисної терапії стенокардії напруження, впливу еналаприлу малеату на ефективність комбінованої терапії ІХС без клінічних проявів серцевої недостатності та артеріальної гіпертензії у осіб похилого та старечого віку.

#### ПАЦІЄНТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для визначення можливості хімічних реакцій у двокомпонентних системах між комплексами «нітросорбід - ацетилсаліцилова кислота» (Н-АК), «нітросорбід - ацетилсаліцилова кислота - еналаприлу малеат» (Н-АК-ЕМ) та «нітросорбід - ацетилсаліцилова кислота - еналаприлат» (Н-АК-ЕТ) застосовано квантово-хімічний підхід: оцінювали енергію внутрішньо- та міжмолекулярної взаємодії початкових молекул та їх відповідних дво-

трикомпонентних агрегатів [1–3]. Розрахунки проводили в межах методу ОХФ (обмеженого Хартрі-Фоку) з використанням квантово-хімічного наближення АМ1 [4], що дозволяє адекватно описувати хімічну поведінку складних органічних молекул (у тому числі гетероциклічних сполук) і широко використовувати його в хімії та біохімії для вивчення електронної структури молекул і хімічних реакцій за їх участю. Розрахунки проводили з допомогою програми Nureg Chem-5.02. У всіх випадках проводили повну оптимізацію структури молекул та їх комплексів, визначали енергетично найвигіднішу конформацію. Критерій збігу СУП (самоузгодженого поля) обрано таким, що дорівнює 0,001. Для пошуку мінімуму на ППЕ (поверхні потенційної енергії) застосовували алгоритм Полака-Рібера при градієнті 0,01 ккал/(А•ммоль).

Обстежено 54 хворих на стенокардію напруження II–III функціональних класів. Середній вік склав 73±5,6 років. Хворі розподілені на дві рандомізовані групи. Перша група (контрольна) з 23 хворих отримувала базисну терапію у вигляді нітратів (кардікет) в індивідуальному дозуванні (доза 20–60 мг) та аспірин у дозі 100 мг. Хворі другої групи (31 хворий) на фоні базисної терапії отримували еналаприлу малеат під контролем артеріального тиску в дозі 5–10 мг на добу з наступним підвищенням до 10–20 мг. Застосовували загальноклінічні методи дослідження та холтеровське моніторування з визначенням показників варіабельності серцевого ритму, велоергометрію. Період спостереження склав у середньому 24 тижні.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Взаємодія між вивченими молекулами не призводила до утворення міцних хімічних зв'язків (ковалентних). Однак слабка взаємодія можлива (в основному це електростатична взаємодія, зумовлена притяганням між різно-



йменно зарядженими атомами різних молекул, а також ван-дер-ваальсова взаємодія). Така взаємодія призводить до утворення дуже неміцних асоціатів, які за звичайних температур легко дисоціюють на вихідні компоненти. Оцінку міцності таких комплексів проводили виходячи з теплових показників утворення сполук і комплексів за загальною формулою:  $Hf(A) + Hf(B) = Hf(AB) + Q$ . Позитивні значення  $Q$  відповідають екзотермічній реакції (виділення енергії в ході процесу), а негативні – ендотермічному процесу (поглинання енергії). Основні результати розрахунків наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

### Основні характеристики молекул та їх комплексів за результатами розрахунків у наближенні АМІ

Сполука (комплекс)	Загальна енергія, а.е.	Теплота утворення, ккал/моль	Дипольний момент, Д	Енергія граничних молекулярних орбіталей, еВ	
				ВЗМО	НВМО
H	-152,865	-136,568	3,115	-11,251	-0,555
AK	-93,497	-142,412	1,408	-9,782	-0,535
EM	250,324	334,604	3,664	9,558	-0,402
ET	-181,942	-222,598	22,622	-4,557	2,066
H+AK	-246,368	-282,373	2,909	-9,929	-0,692
H+AK+EM	-496,627	-576,253	18,230	-8,475	-1,650
H+AK+ET	-428,293	-494,377	29,377	-4,535	0,648

З аналізу значень  $Q$  видно, що лише у першому випадку (утворення комплексу нітросорбід - ацетилсаліцилова кислота) існує дуже невелика взаємодія (ван-дер-ваальсова та електростатична), що не призводить до утворення нових хімічних зв'язків і молекулярних перегруповань. Така слабка взаємодія легко порушується у водному середовищі за звичайних температур (енергія дисоціації комплексу порівнюється з енергією водневого зв'язку). У другому та третьому випадках сили відштовхування між компонентами комплексів переважають над силами притягання (ендотермічний процес), тому рівновага сильно зсунута у бік початкових молекул.

Отже, можна зробити висновок, що початкові молекули не можуть зблизитись настільки, щоб їх взаємодія закінчилась утворенням хімічного зв'язку (у всіх випадках сили відштовхування або порівняні з силами притягання, або переважають над ними). Цікаво, що дипольні моменти вивчених комплексів значно більші, ніж у початкових сполук. Це має призводити до значного посилення неспецифічної сольватації (диполь-дипольна взаємодія) у водних розчинах, що сприяє дисоціації (розпаду комплексів на початкові компоненти). Аналіз значень граничних молекулярних орбіталей (ВЗМО – верхня зайнята молекулярна орбіталь, НВМО – нижня вакантна молекулярна орбіталь) свідчить, що H та AK у всіх випадках при утворенні слабких комплексів виступають у ролі акцептора електронів (найменше значення ВЗМО та НЗМО), а EM і, особливо, ET – у ролі донора, однак одноелектронного переносу не відбувається, і взаємодія закінчується утворенням слабого

донорноакцепторного комплексу з незначним порушенням межових молекулярних орбіталей. Оцінка відстані між атомами різних компонентів у комплексах показує, що вони значно перевищують довжину ковалентного зв'язку (1,54 А та менше) і складають 3,5–6,2 А. Зазначимо, що такі відстані характерні для слабких комплексів, що легко дисоціюють [2].

Аналіз отриманих клінічних даних свідчить, що у хворих другої групи відзначали значне поліпшення клінічних показників, що проявлялось у зниженні частоти нападів стенокардії й інших скарг, а також підвищення якості життя. Курс лікування призвів до майже повної відмови від короткодіючого нітроглицерину і дозволив знизити дозу кардікету. У першій групі у 56% хворих дози нітратів згодом довелося підвищувати. Холтеровське моніторування продемонструвало достовірне зниження кількості епізодів больової ішемії (на 37%) і безбольової ішемії міокарда (на 63%), середньої тривалості епізоду ішемії, кількості надшлуночкових екстрасистол (на 40%) і шлуночкових екстрасистол (на 31%), а також поліпшення статистичних і спектральних показників варіабельності серцевого ритму в групі, хворі якої приймали еналаприлу малеат. У контрольній групі спостерігали тенденцію до збільшення кількості екстрасистол, зниження показників варіабельності серцевого ритму. Показники центральної гемодинаміки достовірно не змінювались в обох групах. Додаткове призначення еналаприлу малеату до базисної терапії істотно підвищило толерантність хворих до фізичних навантажень.

### ВИСНОВКИ

1. Взаємодія комплексів нітросорбід - ацетилсаліцилова кислота, нітросорбід - ацетилсаліцилова кислота - еналаприлу малеат та нітросорбід - ацетилсаліцилова кислота - еналаприлу малеат не призводить до хімічних перетворень і закінчується утворенням комплексів, що являють собою нестабільні, легко дисоціюючі агрегати, пов'язані слабкими ван-дер-ваальсовими та електростатичними силами.

2. Комбіноване застосування еналаприлу малеату для досягнення антиішемічного, антиангінального та антиаритмічного ефектів патогенетично зумовлено і клінічно підтверджено.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Билобров В.М.* Водородная связь. Межмолекулярные взаимодействия / В.М. Билобров – К.: Наукова думка, 2003. – 520с.
2. *Жидомиров В.Г.* Прикладная квантовая химия. Расчеты реакционной способности и механизмов химических реакций / В.Г. Жидомиров, А.А. Багатурьянц А.А., И.А. Абронин – М.: Химия, 1989. – 296 с.
3. *Кларк Т.* Компьютерная химия / Т. Кларк. – М.: Мир, 2000. – 383 с.
4. *Dewar M.S.* Development and use of quantum mechanical molecular models. 76. AM1: a new general purpose quantum mechanical molecular model / M.S. Dewar, E.G. Zoebisch, E.F. Healy. // J. Amer. Chem. Soc. – 1985. – Vol. 107, №13. – P. 3902–3909.
5. *DiCorleto P.E.* Vascular endothelium / Atherosclerosis and coronary artery disease / DiCorleto P.E., Gimhrone M.A.; Eds: R. Ross. – Philadelphia: Lippincott-Raven. 2001. – P. 387–399.
6. *Pepine C.J.* Potential role of ACE inhibition in myocardial ischemia and current clinical trials / C.J. Pepine. // Clin. Cardiology. – 2001. – Vol. 20, Suppl. II. – P. 58–64.

### Відомості про авторів:

Білай І.М., д. мед. н., професор, зав. каф. клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО ЗДМУ.

Стець Р.В., к. мед. н., асистент каф. клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО ЗДМУ.

Гнітько І.В., магістрант каф. клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО ЗДМУ.

Красько М.П., к. мед. н., доцент каф. клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології ЗДМУ.

Хмельова А.В., к. мед. н., доцент каф. клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології ЗДМУ.

Стець В.Р., д. мед. н., професор каф. фармакології ЗДМУ.

Поступила в редакцію 26.10.2012 г.