

М. А. Мохорт, О. В. Пушишева

Державна установа "Інститут фармакології та токсикології НАМН України", 03680 Київ

ШЛЯХИ ПОШУКУ СПАЗМОЛІТИКІВ СЕЧОВОГО МІХУРА (огляд літератури)

(Представлено чл.-кор. НАМН України Т. А. Бухтіаровою)

Проаналізовано стан фармакотерапії гіперактивного сечового міхура препаратами, які належать до нейро- та міотропних спазмолітиків. Подана інформація про активатори калієвих та блокатори кальцієвих каналів, а також про інгібітори фосфодіестерази, що використовують в клініці для лікування цього патологічного стану. Відзначено основні шляхи пошуку селективних міотропних спазмолітиків та перспективи створення ефективних лікарських засобів для корекції гіперактивності сечового міхура, зокрема цілеспрямованим синтезом за допомогою попереднього комп'ютерного аналізу фізико-хімічних властивостей сполуки та прогнозування її біологічної активності.

Ключові слова: міотропні спазмолітики, гіперактивний сечовий міхур, активатори калієвих каналів, блокатори кальцієвих каналів, інгібітори фосфодіестерази.

У 2002 р. Міжнародним товариством з проблеми нетримання сечі (*International Continence Society* — *ICS*) було визначено синдром гіперактивності сечового міхура (ГСМ) як дисфункцію нижніх сечових шляхів, що характеризується ургентністю, з або без ургентного нетримання сечі, часто доповненою збільшенням частоти сечовипускань як вдень, так і вночі. ГСМ зустрічається у 12-22 % населення обох статей різних країн, а ризик виникнення цього патологічного стану збільшується з віком. Синдром ГСМ є гострою медико-соціальною проблемою. Нетримання сечі, ноктурія, полакиурія та імперативні позиви до сечовипускання, притаманні для ГСМ, значно знижують активність у соціальній, професійній, сексуальній сферах та в цілому погіршують якість життя хворого. Пацієнти із ГСМ страждають на порушення сну, депресії; більшість з них вважають цей стан природним для процесу старіння та не звертаються до лікарів, а відсутність достатньої інформації як у хворих, так і у клініцистів призводить до неадекватної та неефективної фармакотерапії [1, 14].

Провідну роль у виникненні ГСМ відіграє гіперактивність детрузора, що виникає внаслідок нейрогенних захворювань, запальних процесів, гі-

пертрофії та ішемії сечового міхура, а також за ідіопатичних причин, які призводять до постсинаптичної холінергічної денервації детрузора та підвищення збудливості міоцитів сечового міхура [3].

Нормальне функціонування сечового міхура складається із циклічних фаз наповнення та випорожнення. Фаза наповнення, що забезпечує накопичення сечі в сечовому міхурі, обумовлена його розслабленням, в основному за рахунок активації β -адренорецепторів, з подальшим збільшенням активності аденілатциклази та накопиченням цАМФ, а також відкриттям калієвих каналів. Випорожнення сечового міхура — високоскоординований процес, що здійснюється за рахунок активації центром сечовипускання парасимпатичних відділів периферійної нервової системи з подальшим вивільненням ацетилхоліну. Стимуляція ацетилхоліном m_3 -холінорецепторів приводить до підвищення активності різноманітних фосфоліпаз (зокрема, фосфоліпаз C, D та A_2), протеїнкіназ (зокрема, *Rho*-кінази, фосфатидилінозитол-3-кінази, мітогенактивуючої протеїнкінази та ін.) та зміни активності іонних каналів, що забезпечує скорочення гладеньком'язових клітин (ГМК) детрузора [33].

Відділ фармакології серцево-судинних засобів

М. А. Мохорт — зав. відділом, д.м.н., професор

О. В. Пушишева — м.н.с. (pupisheva@yandex.ru)

© М. А. Мохорт, О. В. Пушишева, 2013.

Зважаючи на складний механізм розвитку рефлексу сечовипускання та різноманітність причин виникнення гіперактивності детрузора, пошук препаратів для ефективної фармакокорекції ГСМ проводиться серед різних груп лікарських засобів: м-холіноблокаторів, препаратів, що діють на іонні канали, адренорецептори, інгібіторів фосфодіестерази та циклооксигенази, токсинів, гормонів та ін. Складність вибору ефективних лікарських засобів обумовлена також тим, що ГСМ розвивається у людей різних вікових груп (дітей, осіб середнього та похилого віку) [11].

Найчастіше в клініці для лікування ГСМ застосовують препарати групи м-холіноблокаторів (соліфенацин, толтеродин, тропію хлорид, дарифенацин та ін.), що відрізняються за селективністю зв'язування з різними типами м-холінорецепторів сечового міхура, а також наявністю додаткових міотропних спазмолітичних властивостей (оксибутинін, пропіверин). Антихолінергічні препарати використовують в якості монотерапії або у комбінації з іншими засобами. За хімічною будовою препарати групи м-холіноблокаторів відносять до вторинних, третинних та четвертинних амінів. На сьогодні існує три покоління препаратів цієї групи. Найбільш ефективними та безпечними є препарати третьої генерації: соліфенацил та толтеродин, що здатні у дозах 5, 10 мг та 4 мг на добу, відповідно, викликати збільшення ємності сечового міхура, зменшення кількості сечовипускань, епізодів ургентності та нетримання сечі [10].

Однак антимиускаринові препарати мають низку побічних ефектів, високу вартість та, часом, відсутність ефективності. Так, м-холіноблокатори пригнічують не лише патологічні скорочення сечового міхура, а й взагалі пригнічують його функцію, що викликає порушення сечовипускання. Обмежують використання препаратів цієї фармакологічної групи також супутні захворювання, зокрема, доброякісна гіперплазія передміхурової залози, обструкція кишечника, виразковий коліт, глаукома, міастенія. Відсутність селективного впливу на м-холінорецептори сечового міхура призводить до розвитку таких побічних ефектів, як сухість у роті, зниження моторики кишечника, порушення зору та когнітивної функції. Призначення антимиускаринових препаратів має бути індивідуальним, з урахуванням супутніх захворювань пацієнта та особливостей лікарських засобів, що він використовує [10, 29, 37, 55].

Серед препаратів із нейротропними спазмолітичними властивостями для лікування синдрому ГСМ також використовують β -адреноміетики (тербуталін, салбутамол, УМ-178), їх найчастіше застосовують у комбінованій терапії з іншими засо-

бами. Недоліком існуючих сполук з адреноміетичними властивостями є зв'язування з усіма підтипами β -адренорецепторів. Проводять пошук селективних сполук, зокрема, на стадії клінічного вивчення знаходиться препарат мірабегрон, що статистично достовірно порівняно з плацебо викликає збільшення ємності сечового міхура та подовження інтервалу між сечовипусканнями, зниження середньої кількості епізодів нетримання сечі, ноктурії, ургентності протягом доби та проявляє активність по відношенню лише до β_3 -адренорецепторів уротелія та детрузора [10, 25, 40, 93]. За даними Н. Otsuki та співавт., мірабегрон у дозі 50 мг одноразово за ефективністю не поступається, а в деяких випадках і перевищує дію препаратів групи м-холінолітиків [68].

Перспективним напрямом застосування та створення ефективних лікарських засобів для лікування ГСМ є сполуки із міотропною спазмолітичною активністю, зокрема, активатори калієвих та блокатори кальцієвих каналів, інгібітори фосфодіестерази. Пошук препаратів із спазмолітичними властивостями проводять серед різноманітних хімічних рядів, зокрема, похідних піридину, піримідину, триазину, бензімідазоліну, карбонової кислоти, хіноліну, нафтіламіну, ціаногуанідину [24, 39, 63, 70].

Блокатори кальцієвих каналів

Кальцієві канали відіграють значну роль у підтримці тону сечового міхура та регуляції механізму сечовипускання. В експериментах на ізольованих смужках сечового міхура людини та тварин було доведено, що виникнення спонтанної активності та скорочення детрузора відбувається за рахунок входу іонів кальцію саме через потенціал-залежні повільні кальцієві канали (L-тип) [17, 18, 28, 72, 89].

Як відомо, блокатори повільних кальцієвих каналів (БКК) представлені препаратами різних хімічних рядів, зокрема похідних 1,4-дигідропіридину (ніфедипін, німодипін, амлодипін та ін.), фенілакіламіну (верапаміл), бензотіазепіну (ділтіазем) та ін. У дослідженнях *in vitro* за умов попередньої стимуляції сечового міхура кролів та свиней було показано, що серед різних досліджуваних антагоністів кальцію саме похідні дигідропіридину проявляють найбільш виражені спазмолітичні властивості порівняно з іншими БКК. Ніфедипін та німодипін у середній ефективній концентрації 0,59 та 0,43 мкмоль/л, відповідно, здатні розслабляти викликані карбахолом скорочення ізольованих смужок детрузора людини більш як на 80 % [12, 17, 18].

У дослідженнях *in vivo* ніфедипін сприяв збільшенню ємнісного порога та залишкового об'єму

сечі у щурів, а також зменшенню амплітуди внутрішньоміхурового тиску під час сечовипускання та частоти сечовипускань [52]. Застосування німодипіну із розрахунку 5 мг/кг протягом 8 діб не змінювало функціонування сечового міхура у щурів, тоді як одноразове введення викликало зменшення амплітуди внутрішньоміхурового тиску [28].

За умов змодельованої гіперактивності детрузора у самців та самиць щурів досліджували вплив на цистометричні показники іншого БКК — амлодипіну. Після 14 діб перорального введення амлодипіну із розрахунку 0,5, 1 та 3 мг/кг значно зменшилися міхуровий індекс, тиск перед та під час сечовипускання та збільшилися інтервали між сечовипусканнями у самців із ГСМ. Однак амлодипін (0,5 мг/кг) у комбінації з β -адреноблокатором теразозином (0,4 мг/кг) справляв більший вплив на ГСМ [50].

Відомо, що такі захворювання, як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, аденома передміхурової залози супроводжують симптоми нижніх сечових шляхів, зокрема гіперактивність детрузора та еректильну дисфункцію.

На моделі нейрогенного синдрому ГСМ у щурів, викликаного перев'язкою середньої церебральної артерії, було показано, що введення ніфедипіну з розрахунку 0,15-1,5 мкг/кг приводило до збільшення ємності сечового міхура [59].

При інкубації ізольованих смужок стрептозотиніндукованої ГСМ щурів з ніфедипіном (3 нмоль/л) повністю пригнічувалися викликані карбохолом їх скорочення, тоді як у інтактних тварин даний ефект спостерігався лише при концентраціях більших за 30 нмоль/л [48].

На сьогоднішній день БКК є препаратами "другої лінії" для лікування ГСМ в клініці. Препаратів, які б вибірково блокували кальцієві канали сечового міхура, наразі не існує.

У рандомізованому, подвійно сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні з вивчення впливу німодипіну (30 мг 2 рази на добу протягом 3 тижнів) у 86 людей похилого віку (середній вік 73,4 роки) із гіперактивністю детрузора та хронічним нетриманням сечі не було відзначено зменшення кількості епізодів нетримання сечі та покращення якості життя [58].

В іншому рандомізованому чотирьохтижнево-му, подвійно сліпому дослідженні вивчали використання 5 мг амлодипіну, 2 мг теразозину та їх комбінації у пацієнтів із ГСМ, поєднаною з гіпертензією. Найбільш ефективною виявилась комбінована фармакотерапія, що підтвердило попередні експериментальні дані [51].

Клінічні дослідження не виявили достатньої ефективності БКК, також було відзначено, що

використання антагоністів кальцію інколи призводить до збільшення частоти сечовипускань або, навпаки, до тривалої затримки сечі, що є досить небажаними побічними ефектами [62], які значно обмежують їх використання при ГСМ.

Активатори калієвих каналів

Синдром ГСМ, незважаючи на етіологію, характеризується раптовим підвищенням внутрішньоміхурового тиску при невеликому об'ємі сечового міхура, підвищенням спонтанної скоротливої активності, спотворенням відповіді на стимуляцію та ультраструктурними змінами гладеньких м'язів [1, 75].

Активатори калієвих каналів здатні зменшувати скорочення ГМК сечового міхура, викликані електричною стимуляцією, карбохолом, низькою концентрацією позаклітинного калію. Пінацидил та кромакалім в експериментах на ізольованих ГМ сечового міхура свиней продемонстрували здатність дозозалежним чином зменшувати спонтанну скоротливу активність детрузора за рахунок гіперполяризації мембрани [32, 74]. Сполуки A-151892, A-278637, ZM-244085, ZD-6169 та WAY-133537 здатні розслабляти сечовий міхур та зменшувати частоту спонтанних скорочень у інтактних тварин [39] та при ГСМ, що була викликана частковою обструкцією уретри [21, 34, 49] або пошкодженням спинного мозку [30].

Потенційна ефективність активаторів калієвих каналів у лікуванні ГСМ обумовлена їх впливом безпосередньо на скоротливу активність ГМК сечового міхура [22], а також покращенням кровопостачання; адже, за думкою деяких авторів [16], синдром ГСМ розвивається внаслідок ішемії. У проведених дослідженнях було показано, що нікорандил в дозах 0,3 та 10 мг/кг щоденно здатен попереджувати розвиток асоційованої з гіпертензією дисфункції сечового міхура, зокрема знижувати частоту сечовипускань, рівень фактора некрозу пухлин, збільшувати внутрішньоміхуровий кровообіг [73]. Фармакологічне прекодиціонування за допомогою активаторів калієвих каналів — нікорандилу та кромакаліму — сприяє нормалізації скоротливої активності ГМК сечового міхура у відповідь на стимуляцію карбохолом та хлоридом калію, зменшенню вираженості оксидативного стресу та апоптозу клітин за умов експериментальної гострої затримки сечі у щурів [67].

Також відзначено, що калієві канали беруть участь у регуляції вивільнення уротелієм (внутрішній шар, що вистилає сечові шляхи) таких медіаторів, як цАМФ та оксид азоту і можуть компенсувати порушення його функціонування за патологічних умов [19, 20]. Відзначено селективну

активність різних типів калієвих каналів в уротелії та детрузорі, що обумовлює більш ефективний пошук потенційних лікарських засобів для лікування дисфункції сечового міхура [42].

Серед калієвих каналів кальційактивуємі (КСа) та АТФ-чутливі (КАТФ) підтипи є найбільш вагомими у процесі регулювання скоротливої активності гладеньких м'язів сечового міхура. Однак використання активаторів КАТФ обмежено наявністю у них виражених вазодилатаційних властивостей, що спонукає до подальшого пошуку сполук із селективною дією [94]. У відділі фармакології серцево-судинних засобів ДУ "ІФТ НАМН України" проводилися дослідження впливу фторвмісного похідного ціаногuanідину — флокаліну (активатора КАТФ) — на тонус ізольованих гладеньком'язових препаратів аорти та сечового міхура, а також на рефлекс сечовипускання у щурів, продемонстровано селективну активність сполуки по відношенню до сечового міхура [4].

КСа за біофізичними особливостями та чутливістю до токсинів розподіляють на канали високої (*high*, НКСа), проміжної (*intermediate*, ІКСа) та малої (*small*, СКСа) провідності [87]. На моделі ГСМ, викликаній частковою обструкцією уретри щурів, через 6 тижнів дослідження було відзначено збільшення експресії β_1 -субодиниці НКСа та СКСа3 порівняно з контрольною групою, що приводить до інгібування спонтанних скорочень сечового міхура, компенсуючи зміни функціонування, викликані патологічним процесом [47]. У дослідженнях на ізольованих смужках сечового міхура людини було виявлено, що під впливом іберіотоксину (селективного блокатора НКСа) та апаміну (селективного блокатора СКСа) збільшується амплітуда та частота скорочень детрузора [26]. На сьогодні не існує єдиної думки стосовно того, який саме підтип КСа відіграє провідну роль у регуляції скоротливої активності сечового міхура, зокрема за патологічних умов [2, 9, 15].

До синтетичних активаторів НКСа належать похідні бензімідазолону NS-11021, NS-1619 та NS-004 [60, 61, 90]. Зазначені синтетичні модулятори проявляють низьку селективність та мають вплив на інші калієві канали, а також здатні інгібувати кальцієві канали, у зв'язку з чим пошук ефективних селективних активаторів НКСа є досі актуальним. Серед нових перспективних сполук виділяють похідні бензофуоріндолу. Сполука LDD175 здатна інгібувати скорочення кишечника, матки та детрузора, але має незначний вплив на НКСа аорти [27].

Активатор НКСа — NS-1619 — у дослідженнях *in vitro* зменшував амплітуду та частоту спонтанних скорочень детрузора, а також інгібував фазні

та тонічні скорочення смужок сечового міхура, попередньо скорочених карбахолом, гіперкалієвим (20 ммоль/л) розчином та електричною стимуляцією [44, 76].

Неселективними та малоефективними активаторами ІКСа та СКСа є похідні бензімідазолінону, сполуки 1-EBIO та DCEBIO, а також хлорзоксазон-подібні сполуки та рілузол [60]. Шляхом модифікації молекули 1-EBIO була отримана сполука NS-309 з підвищеною ефективністю та переважною дією на СКСа, що дозозалежним чином сприяє зменшенню амплітуди, сили, частоти та тривалості спонтанних скорочень, а також скорочень ізольованих смужок сечового міхура, викликаних електричною стимуляцією та фармакологічними констрикторами [69].

Сполука NS-4591 (активатор ІКСа та СКСа) крім спазмолітичного впливу на попередньо скорочені електричною стимуляцією та карбахолом ізольовані смужки сечового міхура щурів, свиней та людини [63] пригнічувала ГСМ щурів та котів, викликану введенням оцтової кислоти, оксигемоглобіну або капсаїцину [43].

Як і блокатори кальцієвих каналів, існуючі представники активаторів калієвих каналів (зокрема, пінацидил, кромакалім, нікорандил) відносять до "другої лінії" фармакотерапії сечового міхура, однак за рівнем доведеної ефективності їх відносять до найнижчого класу, препаратів із "непереконливими доказами та тих, що не можуть бути рекомендованими до використання" [11].

Інгібітори фосфодіестерази

Спазмолітичний ефект інгібіторів фосфодіестерази (ФДЕ) реалізується шляхом опосередкованого підвищення рівня цАМФ та цГМФ, активації калієвих каналів у ГМК сечового міхура [66, 91, 92]. Препарати цієї фармакологічної групи проявляють властивість покращувати кровопостачання статевих органів та викликають розслаблення гладеньком'язових органів верхніх та нижніх сечових шляхів. Останнім часом усе більше робіт присвячено впливу інгібіторів ФДЕ на скоротливу активність сечового міхура [6, 84]. Виявлено, що у сечовому міхурі експресуються переважно ФДЕ 1-, 2-, 3-, 4- та 5A₁-типів [13, 81].

У дослідженнях на смужках сечового міхура свиней було показано, що папаверин та інгібітор ФДЕ 1 (вінпоцетин) проявляють більший порівняно з інгібіторами ФДЕ 3 та 4 (мілріноном та роліпрамом) спазмолітичний ефект [82]. У проведених клінічних дослідженнях при використанні вінпоцетину було відзначено тенденцію до зменшення частоти сечовипускань за добу порівняно з плацебо [79, 80].

В експериментах на ізольованих смужках сечового міхура людини роліпрам (інгібітор ФДЕ 4) зменшував на 91 % площу під кривою та на 82 % амплітуду фазних скорочень, а також частоту спонтанних скорочень до 0,9 за хвилину порівняно з 2,6 для розчинника [65].

Селективний інгібітор ФДЕ 4 — сполука IC486051 (0,5 мг/кг) — зменшує амплітуду максимального внутрішньоміхурового тиску на 34 % без істотного впливу на артеріальний тиск. При гіперактивності сечового міхура, викликаній частковою обструкцією уретри, сполука IC486051 дозозалежно зменшує кількість та амплітуду скорочень сечового міхура щурів більш як на 80 % [64].

Особливістю інгібіторів ФДЕ 4 є також додаткові до спазмолітичних протизапальні властивості. За умов циклофосфаніндукованої ГСМ збільшується спонтанна скоротлива активність ізольованого сечового міхура порівняно з інтактними тваринами. При цих патологічних умовах роліпрам у концентраціях 5-80 мкмоль/л сприяє дозозалежним чином зменшенню амплітуди, частоти та площі під кривою, а також зменшує тонус, викликаний перфузією карбахолом. Інгібітор ФДЕ 4 також зменшує внутрішньоміхуровий тиск перед та під час сечовипускання при постійній перфузії сечового міхура наркотизованих самок щурів фізіологічним розчином за умов патології, а також пригнічує розвиток запальних процесів шляхом зменшення продукції цитокінів та індукції індукцельної синтази оксиду нітрогену [23].

Окреме місце виділяють інгібіторам ФДЕ 5, адже, при лікуванні еректильної дисфункції було відзначено істотне зменшення вираженості симптомів нижніх сечових шляхів, зокрема гіперактивності детрузора [86], що може бути обумовлено високим рівнем експресії мРНК ФДЕ 5 в уретрі та сечовому міхурі [31].

У роботі К. Persson та співавт. [71] було відзначено виникнення гіперактивності та зменшення ємкості сечового міхура у щурів внаслідок зменшення продукції NO. Важлива роль NO у функціонуванні сечового міхура була показана і на мишах із пошкодженим геном NOS та дефіцитом цГМФ-залежної протеїнкінази, що проявлялося у розвитку гіпертрофії і виникненні спонтанних скорочень сечового міхура [84]. З огляду на ці дані, інгібітори ФДЕ 5 можуть бути досить ефективними при лікуванні ГСМ, завдяки здатності підвищувати рівень цГМФ і NO.

На сьогодні для лікування ГСМ у клінічній практиці серед інгібіторів ФДЕ 5 використовують сілденафіл, тадалафіл, варденафіл. За умов ГСМ, викликаній обструкцією уретри, та у спонтанно гіпертензивних щурів було показано здатність

варденафілу сприяти розслабленню ізольованих смужок сечового міхура, попередньо скорочених карбахолом чи електричною стимуляцією [54, 57, 78, 88]. Варденафіл також сприяв збільшенню оксигенації сечового міхура у спонтанно гіпертензивних щурів [56].

У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні через 8 тижнів прийому 10 мг варденафілу двічі на день у чоловіків із доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ) було відзначено зниження загального бала за шкалою IPSS (*International Prostate Symptoms Score*) за рахунок зменшення кількості сечовипускань на добу, епізодів ургентності та ноктурії. Хворі відзначали зменшення проявів еректильної дисфункції та підвищення якості життя [77].

У дослідженні ефективності використання 10 мг варденафілу порівнянно з м-холіноблокатором соліфенацилом в дозі 5 мг не було виявлено статистично достовірних змін кількості сечовипускань за добу та епізодів ургентності. Проте обидва препарати сприяли збільшенню середнього об'єму сечового міхура, тому автори рекомендують використання інгібітора ФДЕ 5 для лікування пацієнтів із ГСМ, поєднаною з еректильною дисфункцією чи ДГПЗ [7]. При порівнянні із соліфенацилом у тій самій (5 мг) дозі іншого інгібітора ФДЕ — 5 тадалафілу — через 12 тижнів терапії було відзначено значне покращення стану пацієнтів з обструкцією уретри, викликану ДГПЗ (за даними шкали IPSS) [53].

Слід відзначити, що варденафіл у дозі 20 мг сприяв збільшенню максимального внутрішньоміхурового тиску, максимальної ємності та об'єму сечового міхура у пацієнтів із пошкодженням спинного мозку, що свідчить про високу ефективність препарату та важливу роль цГМФ в розвитку рефлексу сечовипускання [35, 36].

У зв'язку з тим, що не існує єдиної думки стосовно того, який із циклічних нуклеотидів відіграє провідну роль в розвитку розслаблення сечового міхура, для лікування ГСМ перспективним є створення препаратів із поєднаними властивостями інгібіторів ФДЕ 4 та 5 типів [85].

Перспективи створення нових детрузороселективних спазмолітиків

На сьогодні створення ефективних лікарських засобів все частіше розпочинається з комп'ютерного моделювання та прогнозування біологічної активності. Враховуючи накопичений попередній досвід, стає можливим на основі квантово-хімічних розрахунків та аналізу зв'язку "структура — активність" створення ефективних, низькотоксичних сполук із найменшими фінансовими витратами.

У зв'язку з тим, що чітко не встановлено, що саме є першопричиною розвитку ГСМ та незначний досвід використання специфічних фармакопрепаратів для корекції цього стану, залишається актуальним емпіричний пошук ефективних сполук, зокрема шляхом модифікації існуючих препаратів (пінацидилу, NS 8, NS 1619) [83]. Іншим напрямом є синтез сполук нових хімічних рядів із попередньою прогнозованою активністю, зокрема за допомогою програми PASS (*Prediction of Activity Spectra for Substances*). Квантово-фармакологічні розрахунки, що здійснюються за допомогою цієї програми, базуються на 2D дескрипторах, значення яких залежать від атомного складу молекули, сусідніх атомів та зв'язків між ними, та використовуються для аналізу великої первинної вибірки. PASS-аналіз передбачає порівняння заданої сполуки з існуючою вибіркою, що на даний час містить понад 250 тис. біологічно активних речовин та може прогнозувати понад 4000 видів біологічної активності. Результати прогнозу представляють собою перелік можливих видів активності з розрахованими вираженостями P_a "бути активним" та P_i "бути неактивним", аналіз яких дозволяє передбачати наявність ефекту в експериментальних дослідженнях [8].

Сполуки, що мають у своїй структурі піримідинове кільце, досить часто використовуються в якості лікарських засобів, зокрема противірусних, протипухлинних, снодійних, наркотичних, протиепілептичних, серцево-судинних. Цей хімічний ряд може бути перспективним і для створення препаратів для лікування ГСМ. Сполука AF-792 — похідна піримідин-2,4-діаміну — продемонструвала спроможність у концентрації 300 нмоль/л при інтракальньому введенні щурам пригнічувати рефлекс сечовипускання шляхом інгібування пурінергічних $P2X(3)$ - та $P2X(2/3)$ -рецепторів, що відіграють роль у передачі аферентних імпульсів у сечовому міхурі [46].

Іншим напрямом впливу сполук, що містять піримідинове кільце, на рефлекс сечовипускання може бути активність по відношенню до ендогенного нейропептиду, меланіну. У дослідженнях на інтактних щурах, за умов постійної інфузії сечового міхура фізіологічним розчином, сполука SNAP 7941 — похідна піримідинкарбоксилату — (0,03-0,1 мг/кг) викликала збільшення ємності сечового міхура порівняно із WAY 100635 та оксібутиніном. У спонтанно гіпертензивних щурів застосування сполуки SNAP 7941 (0,1 мг/кг) викликало зменшення на 30 % частоти сечовипускань та збільшення на 36 % ємності сечового міхура [41].

Клінічне подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження з оцінки ефективності та безпечно-

сті інгібітора фосфодіестерази 5 (сполуки UK-369,003, похідного 2H-піразоло[4,3-d]піримідину), проведене в Америці, Європі та Австралії на хворих віком старших за 18 років із діагностованим синдромом ГСМ, не виявило переваги жодної із застосовуваних доз препарату (10, 25, 50 та 100 мг один раз на день протягом 12 тижнів) порівняно із плацебо за частотою сечовипускань, епізодів ургентності та ноктурії, середньої ємності сечового міхура, проте було відзначено покращення еректильної функції [38].

За результатами комп'ютерного прогнозу біологічної активності було встановлено, що для нового класу похідних 1H-циклопента[d]піримідину крім зазначених вище ефектів можуть бути притаманні спазмолітичні властивості, зокрема по відношенню до сечового міхура. Основними із механізмів спазмолітичної дії прогнозовано інгібування різних типів ФДЕ.

У результаті проведених нами скринінгових досліджень *in vitro* відібраних за попереднім прогнозом похідних 1H-циклопента[d]піримідину було виявлено дві сполуки-лідери — ІФТ 33 та ІФТ 35 із бензиламідним та фенілацетамідним радикалами у 1 та 7 положенні гетероциклу, відповідно. Ці сполуки пригнічували спазм ізольованих смужок сечового міхура щурів, попередньо скорочених гіперкалієвим розчином Кребса, на 83 % і 94 %, відповідно, та перевищували дію препарату порівняння — пінацидилу, максимальне розслаблення під впливом якого становило 71 %.

За умов експериментальної патології, викликані інтраперитоніальним введенням циклофосфану, у щурів відбуваються зміни функціонування сечового міхура запально-дегенеративного характеру, що проявляється у зменшенні інтервалу між сечовипусканнями, зниженні амплітуди граничного тиску та тиску при сечовипусканні, збільшенні тривалості сечовипускань та підвищенні базального тонусу [45]. Введення сполуки ІФТ 35 (25 мг/кг) та пінацидилу в еквімолярній кількості (16,68 мг/кг) вже на 10 хв після введення приводило до зміни цистометрограми наркотизованих самок щурів із циклофосфаніндукованою моделлю ГСМ. Під дією досліджуваного похідного циклопента[d]піримідину через 40 хв після введення спостерігалось статистично достовірне ($P < 0,05$) збільшення інтервалу між сечовипусканнями на 33 % порівняно з контролем, інтраперитонеальне введення пінацидилу приводило до незначного зменшення інтервалу між сечовипусканнями. Досліджувані речовини в зазначених дозах викликали зменшення тривалості окремих сечовипускань, але у деяких експериментах спостерігалось виникнення тривалого сечовипускання під дією ІФТ 35 та сполуки порівняння,

частота та тривалість таких епізодів були більш виражені під дією пінацидилу. Досліджувана сполука ІФТ 35 викликала незначний гіпотензивний ефект, тоді як введення пінацидилу призводило до 50 % зниження артеріального тиску [5].

Отже, завдяки безпосередньому впливу на скоротливу активність гладеньких м'язів сечового міхура препарати групи міотропних спазмолітиків є

потенційними лікарськими засобами для фармакокорекції гіперактивності детрузора, хоча існуючим препаратам притаманні побічні ефекти, зокрема гіпотензивні. Тому, на нашу думку, цілеспрямований пошук сполук із міотропними спазмолітичними властивостями шляхом попередніх комп'ютерних розрахунків є найбільш перспективним для вирішення даної проблеми.

Список використаної літератури

1. *Балан В. Е., Гаджиева З. К., Великая С. А.* Гиперактивный мочевой пузырь: этиология, патогенез и методы лечения // Пробл. репродукции. — 2002. — № 2. — С. 70-74.
2. *Кришталь, Д. Б., Падура О. М., Болдырев О. І.* та ін. Зміни кальційзалежної калієвої провідності ізольованих гладеньком'язових клітин сечового міхура щурів при експериментальному діабеті // Фізіол. журн. — 2011. — 57, № 3. — С. 25-32.
3. *Мазо Е. Б., Кривобородов Г. Г.* Медикаментозное лечение гиперактивного мочевого пузыря // РМЖ. — 2004. — № 8. — С. 522-527.
4. *Мохорт Н. А., Самарская И. В., Ягупольский Л. М.* Влияние новых фторсодержащих аналогов пинацидила на сократительную активность мочевого пузыря и тонус сосудов // Эксперим. и клин. фармакология. — 2007. — 70, № 4. — С. 32-34.
5. *Пушишева О. В.* Поиск миотропных спазмолитиков мочевого пузыря среди производных 5 Н-циклопента[д]пиримидина // Eur. Appl. Sci. — 2013. — № 1. — С. 82-84.
6. *Рафальский В. В.* Подходы к рациональному выбору ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа // Фарматека. — 2004. — № 19-20. — С. 64-71.
7. *Сивков А. В., Ромих В. В., Коришнова Е. С., Коришнов М. Н.* Применение ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа у пациентов с гиперактивным мочевым пузырем // Эксперим. и клин. урология. — 2010. — № 4. — С. 54-59.
8. *Филимонов Д. А., Поройков В. В.* Прогноз спектра биологической активности органических соединений // Рос. хим. журн. — 2006. — 50, № 2. — С. 66-75.
9. *Afeli S. A., Rovner E. S., Petkov G. V.* SK but not IK channels regulate human detrusor smooth muscle spontaneous and nerve-evoked contractions // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. — 2012. — 303, № 4. — P. 559-568.
10. *Andersson K. E.* Pharmacotherapy of the overactive bladder // Discov. Med. — 2009. — 8. — P. 118-124.
11. *Andersson K. E.* Prospective pharmacologic therapies for the overactive bladder // Ther. Adv. Urol. — 2009. — 1, № 2. — P. 71-83.
12. *Andersson K. E., Fovaeus M., Morgan E., McLorie G.* Comparative effects of five different calcium channel blockers on the atropine-resistant contraction in electrically stimulated rabbit urinary bladder // NeuroUrol. Urodyn. — 1986. — 5, № 6. — P. 579-586.
13. *Andersson K. E., Uckert S., Stief C., Hedlund P.* Phosphodiesterases (PDEs) and PDE inhibitors for treatment of LUTS // NeuroUrol. Urodyn. — 2007. — 26, № 6. — P. 928-933.
14. *Arnold J., McLeod N., Thani-Gasalam R.* et al. Overactive bladder syndrome — management and treatment options // Austr. Family Physician. — 2012. — 41, № 11. — P. 878-883.
15. *Aydin M., Wang H. Z., Zhang X.* et al. Large-conductance calcium-activated potassium channel activity, as determined by whole-cell patch clamp recording, is decreased in urinary bladder smooth muscle cells from male rats with partial urethral obstruction // BJU Int. — 2012. — 110, № 8 (Pt. B). — P. E402-E408.
16. *Azadzoi K. M., Tarcan T., Kozlowski R.* et al. Overactivity and structural changes in the chronically ischemic bladder // J. Urol. — 1999. — 162, № 5. — P. 1768-1778.
17. *Badawi J. K., Li H., Langbein S.* et al. Inhibitory effects of L- and T-type calcium antagonists on contractions of human detrusor muscle // Eur. J. Clin. Pharm. — 2006. — 62, № 5. — P. 347-354.
18. *Badawi J. K., Li H., Langbein S.* et al. Inhibitory effects of various L-type and T-type calcium antagonists on electrically generated, potassium-induced and carbachol-induced contractions of porcine detrusor muscle // J. Comp. Physiol. (B). — 2006. — 176, № 5. — P. 429-439.
19. *Birder L. A., Ruggieri M., Takeda M.* et al. How does the urothelium affect bladder function in health and disease? ICI-RS 2011 // NeuroUrol. Urodyn. — 2012. — 31, № 3. — P. 293-299.
20. *Brading A. F.* Alterations in the physiological properties of urinary bladder smooth muscle caused by bladder emptying against an obstruction // Scand. J. Urol. Nephrol. — 1997. — 184. — P. 51-58.
21. *Brune M. E., Fey T. A., Brioni J. D.* et al. (-)-(9S)-9-(3-Bromo-4-fluorophenyl)-2,3,5,6,7,9-hexahydrothieno[3,2-b]quinolin-8(4H)-one 1,1-dioxide (A-278637): a novel ATP-sensitive potassium channel opener efficacious in suppressing urinary bladder contractions. II. In vivo characterization // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2002. — 303, № 1. — P. 387-394.
22. *Buckner S. A., Milicic I., Daza A. V.* et al. Spontaneous phasic activity of the pig urinary bladder smooth muscle: characteristics and sensitivity to potassium channel modulators // Br. J. Pharmacol. — 2002. — 135, № 3. — P. 639-648.
23. *Вьюкнасар H. S., Kumcu E. K., Guzman C., Onder S.* Effect of phosphodiesterase type 4 inhibitor rolipram on cyclophosphamide-induced cystitis in rats // Eur. J. Pharmacol. — 2008. — 586, № 1-3. — P. 293-299.
24. *Carroll W. A., Altenbach R. J., Bai H.* et al. Synthesis and structure — activity relationships of a novel series of 2,3,5,6,7,9-Hexahydrothieno[3,2-b]quinolin-8(4H)-one

- 1,1-Dioxide KATP channel openers: Discovery of (-)-(9S)-9-(3-bromo-4-fluorophenyl)-2,3,5,6,7,9-hexahydrothieno [3,2-b]quinolin-8(4H)-one 1,1-dioxide (A-278637), a potent KATP opener that selectively inhibits spontaneous bladder contractions // *J. Med. Chem.* — 2004. — **47**, № 12. — P. 3163-3179.
25. Chapple C. R., Kaplan S. A., Mitcheson D. et al. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in overactive bladder. // *Eur. Urol.* — 2013. — **63**, № 2. — P. 296-305.
 26. Darblade B., Behr-Roussel D., Oger S. et al. Effects of potassium channel modulators on human detrusor smooth muscle myogenic phasic contractile activity: potential therapeutic targets for overactive bladder // *Urol.* — 2006. — **68**, № 2. — P. 442-448.
 27. dela Peca I., Cheong J. H. On benzofuroindole analogues as smooth muscle relaxants // *J. Biomed. Biotechnol.* 2011. — 2011. — doi: 10.1155/2011/389056.
 28. Elliott R. A., Norman R. I., Parker S. G. et al. Effect of treatment with calcium antagonists in vitro and in vivo on the contractile response of isolated rat and human detrusor muscle // *Clin. Sci.(London).* — 1996. — **91**, № 4. — P. 467-474.
 29. Ellsworth P., Kirshenbaum E. Update on the pharmacologic management of overactive bladder: the present and the future // *Urol. Nurs.* — 2010. — **30**, № 1. — P. 29-38.
 30. Elzayat E., Khaled S., Kashiwabara T. et al. Effect of the potassium channel opener WAY-133537 on the overactive bladder of spinalized rats // *NeuroUrol. Urodyn.* — 2006. — **25**, № 7. — P. 808-814.
 31. Fibbi B., Morelli A., Vignozzi L. et al. Characterization of phosphodiesterase type 5 expression and functional activity in the human male lower urinary tract // *J. Sex. Med.* — 2010. — **7**, № 1 (Pt 1). — P. 59-69.
 32. Foster C. D., Fujii K., Kingdon J., Brading A. F. The effect of cromakalim on the smooth muscle of the guinea-pig urinary bladder // *Br. J. Pharmacol.* — 1989. — **97**, № 1. — P. 281-291.
 33. Frazier E. P., Peters S. L., Braverman A. S. et al. Signal transduction underlying the control of urinary bladder smooth muscle tone by muscarinic receptors and beta-adrenoceptors // *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* — 2008. — **377**, № 4-6. — P. 449-462.
 34. Fryer R. M., Preusser L. C., Calzadilla S. V. et al. (-)-(9S)-9-(3-Bromo-4-fluorophenyl)-2,3,5,6,7,9-hexahydrothieno [3,2-b]quinolin-8(4H)-one 1,1-dioxide (A-278637), a novel ATP-sensitive potassium channel opener: hemodynamic comparison to ZD-6169, WAY-133537, and nifedipine in the anesthetized canine // *J. Cardiovasc. Pharm.* — 2004. — **44**, № 2. — P. 137-147.
 35. Gacci M., Del Popolo G., Macchiarella A. et al. Vardenafil improves urodynamic parameters in men with spinal cord injury: results from a single dose, pilot study // *J. Urol.* — 2007. — **178**, № 5. — P. 2040-2043.
 36. Gacci M., Ierardi A., Rose A. D. et al. Vardenafil can improve continence recovery after bilateral nerve sparing prostatectomy: results of a randomized, double blind, placebo-controlled pilot study // *J. Sex. Med.* — 2010. — **7**, № 1 (Pt 1). — P. 234-243.
 37. Goepel M., Kirschner-Hermanns R., Welz-Barth A. et al. Urinary incontinence in the elderly: part 3 of a series of articles on incontinence // *Deutsches Arzteblatt Internat.* — 2010. — **107**, № 30. — S. 531-536.
 38. Giuliano F. A., Lamb J., Crossland A. et al. A placebo-controlled exploratory study investigating the efficacy and safety of the phosphodiesterase type 5 inhibitor UK-369,003 for the treatment of men with storage lower urinary tract symptoms associated with a clinical diagnosis of overactive bladder // *BJU Int.* — 2010. — **106**, № 5. — P. 666-673.
 39. Gopalakrishnan M., Buckner S. A., Shieh C. C. et al. *In vitro* and *in vivo* characterization of a novel naphthylamide ATP-sensitive K⁺-channel opener, A-151892 // *Br. J. Pharmacol.* — 2004. — **143**, № 1. — P. 81-90.
 40. Hatanaka T., Ukai M., Watanabe M. et al. Effect of mirabegron, a novel $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, on bladder function during storage phase in rats // *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* — 2013. — **386**, № 1. — P. 71-78.
 41. Hegde L. G., Ping X. L., Jochowitz N., Craig D. A. The role of melanin-concentrating hormone-1 receptors in the voiding reflex in rats // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2009. — **328**, № 1. — P. 165-173.
 42. Hidayat Santoso A. G., Liang W. Bladder contractility is mediated by different K⁺ channels in the urothelium and detrusor smooth muscle // *J. Pharmacol. Sci.* — 2011. — **115**, № 2. — P. 127-134.
 43. Hougaard C., Fraser M. O., Chien C. et al. A positive modulator of KCa2 and KCa3 channels, 4,5-dichloro-1,3-diethyl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-one (NS4591), inhibits bladder afferent firing *in vitro* and bladder overactivity *in vivo* // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2009. — **328**, № 1. — P. 28-39.
 44. Hristov K. L., Parajuli S. P., Soder R. P. et al. Suppression of human detrusor smooth muscle excitability and contractility via pharmacological activation of large conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* — 2012. — **302**, № 11. — P. C1632-C1641.
 45. Juszcak K., Gil K., Wyczolkowski M., Thor P. J. Functional, histological structure and mastocytes alterations in rat urinary bladders following acute and chronic cyclophosphamide treatment // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2010. — **61**, № 4. — P. 477-482.
 46. Kaan T. K., Yip P. K., Grist J. et al. Endogenous purinergic control of bladder activity via presynaptic P2X3 and P2X2/3 receptors in the spinal cord // *J. Neurosci.* — 2010. — **30**, № 12. — P. 4503-4507.
 47. Kita M., Yunoki T., Takimoto K. et al. Effects of bladder outlet obstruction on properties of Ca²⁺-activated K⁺-channels in rat bladder // *Am. J. Physiol.* — 2010. — **298**, № 5. — P. R1310-R1319.
 48. Leiria L. O., Mynica F. Z., Carvalho F. D. et al. Functional, morphological and molecular characterization of bladder dysfunction in streptozotocin-induced diabetic mice: evidence of a role for L-type voltage-operated Ca²⁺ channels // *Br. J. Pharmacol.* — 2011. — **163**, № 6. — P. 1276-1288.
 49. Li J. H., Yasay G. D., Kau S. T. et al. Studies of the K(ATP) channel opening activity of the new dihydropyridine compound 9-(3-cyanophenyl)-3,4,6,7,9,10-hexahydro-1,8-(2H,5H)-acridinedione in bladder detrusor *in vitro* // *Arzneimittelforschung.* — 1996. — **46**, № 5. — S. 525-530.
 50. Liu H., Chen G. L., Liu P., Xu X. P. Amlodipine alone or combined with terazosin improves lower urinary tract

- disorder in rat models of benign prostatic hyperplasia or detrusor instability: focus on detrusor overactivity // *Br. J. Urol. Int.* — 2009. — **104**, № 11. — P. 1752-1757.
51. Liu H., Liu P., Mao G. et al. Efficacy of combined amlodipine/terazosin therapy in male hypertensive patients with lower urinary tract symptoms: a randomized, double-blind clinical trial // *Urol.* — 2009. — **74**, № 1. — P. 130-136.
52. Maggi C. A., Manzini S., Parlani M. et al. The effect of nifedipine on spontaneous, drug-induced and reflexly-activated contractions of the rat urinary bladder: evidence for the participation of an intracellular calcium store to micturition contraction // *General Pharmacol.* — 1988. — **19**, № 1. — P. 73-81.
53. Maselli G., Bergamasco L., Silvestr V. Tadalafil versus solifenacin for persistent storage symptoms after prostate surgery in patients with erectile dysfunction: a prospective randomized study // *Int. J. Urol.* — 2011. — **18**, № 7. — P. 515-520.
54. Matsumoto S., Hanai T., Uemura H., Levin R. M. Effects of chronic treatment with vardenafil, a phosphodiesterase 5 inhibitor, on female rat bladder in a partial bladder outlet obstruction model // *Br. J. Urol. Int.* — 2009. — **103**, № 7. — P. 987-990.
55. McKeage K. Propiverine : a review of its use in the treatment of adults and children with overactive bladder associated with idiopathic or neurogenic detrusor overactivity, and in men with lower urinary tract symptoms // *Clin. Drug Investig.* — 2013. — **33**, № 1. — P. 71-91.
56. Morelli A., Filippi S., Comeglio P. et al. Acute vardenafil administration improves bladder oxygenation in spontaneously hypertensive rats // *J. Sex. Med.* — 2010. — **7**, № 1 (Pt 1). — P. 107-120.
57. Morelli A., Filippi S., Sandner P. et al. Vardenafil modulates bladder contractility through cGMP-mediated inhibition of RhoA/Rho kinase signaling pathway in spontaneously hypertensive rats // *J. Sex. Med.* — 2009. — **6**, № 6. — P. 1594-1608.
58. Naglie G., Radomski S. B., Brymer C. et al. A randomized, double-blind, placebo controlled crossover trial of nimodipine in older persons with detrusor instability and urge incontinence // *J. Urol.* — 2002. — **167**, № 2 (Pt 1). — P. 586-590.
59. Nakamura Y., Yokoyama O., Komatsu K. et al. Effects of nifedipine on bladder overactivity in rats with cerebral infarction // *J. Urol.* — 1999. — **162**, № 4. — P. 1502-1507.
60. Nardi A., Calderone V., Chericoni S., Morelli I. Natural modulators of large-conductance calcium-activated potassium channels // *Planta Medica.* — 2003. — **69**, № 10. — P. 885-892.
61. Nardi A., Olesen S. P. BK channel modulators: a comprehensive overview // *Cur. Med. Chem.* — 2008. — **15**, № 11. — P. 1126-1146.
62. Newman D. K., Wein A. J. *Managing and Treating Urinary Incontinence.* — Baltimore: Health Professions Press, 2008. — 600 p.
63. Nielsen J. S., Rode F., Rahbek M. et al. Effect of the SK/IK channel modulator 4,5-dichloro-1,3-diethyl-1,3-dihydrobenzoimidazol-2-one (NS4591) on contractile force in rat, pig and human detrusor smooth muscle // *BJU Int.* — 2011. — **108**, № 5. — P. 771-777.
64. Nishiguchi J., Kwon D. D., Kaiho Y. et al. Suppression of detrusor overactivity in rats with bladder outlet obstruction by a type 4 phosphodiesterase inhibitor // *BJU Int.* — 2007. — **99**, № 3. — P. 680-686.
65. Oger S., Behr-Roussel D., Gorny D. et al. Relaxation of phasic contractile activity of human detrusor strips by cyclic nucleotide phosphodiesterase type 4 inhibition // *Eur. Urol.* — 2007. — **51**, № 3. — P. 772-780.
66. Oger S., Behr-Roussel D., Gorny D. et al. Signalling pathways involved in sildenafil-induced relaxation of human bladder dome smooth muscle // *Br. J. Pharmacol.* — 2010. — **160**, № 5. — P. 1135-1143.
67. Ohmasa F., Saito M., Oiwa H. et al. Pharmacological preconditioning of ATP-sensitive potassium channel openers on acute urinary retention-induced bladder dysfunction in the rat // *BJU Int.* — 2012. — **110**, № 6 (Pt B). — P. E245-E252.
68. Otsuki H., Kosaka T., Nakamura K. et al. β_3 -Adrenoceptor agonist mirabegron is effective for overactive bladder that is unresponsive to antimuscarinic treatment or is related to benign prostatic hyperplasia in men // *Int. Urol. Nephrol.* — 2013. — **45**, № 1. — P. 53-60.
69. Parajuli S. P., Hristov K. L., Soder R. P. et al. NS309 decreases rat detrusor smooth muscle membrane potential and phasic contractions by activating SK3 channels // *Br. J. Pharmacol.* — 2013. — **168**, № 7. — P. 1611-1625.
70. Perez-Medrano A., Brune M. E., Buckner S. A. et al. Structure — activity studies of novel cyanoguanidine ATP-sensitive potassium channel openers for the treatment of overactive bladder // *J. Med. Chem.* — 2007. — **50**, № 24. — P. 6265-6273.
71. Persson K., Igawa Y., Matiasson A. et al. Effects of inhibition of the L-arginine/nitric oxide pathway in the rat lower urinary tract *in vivo* and *in vitro* // *Br. J. Pharmacol.* — 1992. — **107**, № 1. — P. 178-184.
72. Rivera L., Brading A. F. The role of Ca^{2+} influx and intracellular Ca^{2+} release in the muscarinic-mediated contraction of mammalian urinary bladder smooth muscle // *BJU Int.* — 2006. — **98**, № 4. — P. 868-875.
73. Saito M., Ohmasa F., Tsounapi P. et al. Nicorandil ameliorates hypertension-related bladder dysfunction in the rat // *NeuroUrol. Urodyn.* — 2012. — **31**, № 5. — P. 695-701.
74. Seki N., Karim O. M., Mostwin J. L. Effect of pinacidil on the membrane electrical activity of guinea pig detrusor muscle // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1992. — **263**, № 2. — P. 816-822.
75. Sellers D. J., McKay N. Developments in the pharmacotherapy of the overactive bladder // *Curr. Opin. Urol.* — 2007. — **17**, № 4. — P. 223-230.
76. Soder R. P., Petkov G. V. Large conductance Ca^{2+} -activated K^+ -channel activation with NS1619 decreases myogenic and neurogenic contractions of rat detrusor smooth muscle // *Eur. J. Pharmacol.* — 2011. — **670**, № 1. — P. 252-259.
77. Stief C.G., Porst H., Neuser D. et al. A randomised, placebo-controlled study to assess the efficacy of twice-daily vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia // *Eur. Urol.* — 2008. — **53**, № 6. — P. 1236-1244.
78. Tinel H., Stelte-Ludwig B., Hutter J., Sandner P. Pre-clinical evidence for the use of PDE5 inhibitors for treating benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract *in vivo* and *in vitro* // *BJU Int.* — 2006. — **98**, № 6. — P. 1259-1263.
79. Truss M. C., Stief C. G., Ückert S. et al. Initial clinical experience with the selective phosphodiesterase-I isoenzyme inhibitor vinpocetine in the treatment of urge incontinence and low compliance bladder // *World J. Urol.* — 2000. — **18**, № 6. — P. 439-443.

80. Truss M. C., Stief C. G., Uckert S. et al. Phosphodiesterase 1 inhibition in the treatment of lower urinary tract dysfunction: from bench to bedside // *World J. Urol.* — 2001. — **19**, № 5. — P. 344-350.
81. Truss M. C., Ückert S., Stief C. G. et al. Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the human detrusor smooth muscle // *Urol. Res.* — 1996. — **24**, № 3. — P. 123-128.
82. Truss M. C., Ückert S., Stief C. G. et al. Effects of various phosphodiesterase-inhibitors, forskolin, and sodium nitroprusside on porcine detrusor smooth muscle tonic responses to muscarinic stimulation and cyclic nucleotide levels *in vitro* // *NeuroUrol. Urodyn.* — 1996. — **15**, № 1. — P. 59-70.
83. Turner S. C., Carroll W. A., White T. K. et al. The discovery of a new class of large-conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channel opener targeted for overactive bladder: synthesis and structure — activity relationships of 2-amino-4-azaindoles // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2003. — **13**, № 12. — P. 2003-2007.
84. Ückert S., Oelke M. Phosphodiesterase (PDE) inhibitors in the treatment of lower urinary tract dysfunction // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2011. — **72**, № 2. — P. 197-204.
85. Ückert S., Sigl K., Waldkirch E. S. et al. Bedeutung von Phosphodiesteraseisoenzymen in der Kontrolle der humanen Detrusormuskulatur // *Der Urologe.* — 2009. — **48**, № 7. — S. 764-769.
86. Ückert S., Stief C. G. Treatment of erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms by phosphodiesterase inhibitors // *Handb. Exp. Pharmacol.* — 2011. — **204**. — P. 307-322.
87. Vergara C., Lattore R., Marrion N. Y., Adelman J. P. Calcium-activated potassium channels // *Curr. Opin. Neurobiol.* — 1998. — **8**. — P. 321-329.
88. Werkström V., Hedlund P., Lee T., Andersson K. E. Vardenafil-induced relaxation and cyclic nucleotide levels in normal and obstructed rat urinary bladder // *BJU Int.* — 2009. — **104**, № 11. — P. 1740-1745.
89. Wu C., Sui G. P., Fry C. H. The role of the L-type Ca^{2+} channel in refilling functional intracellular Ca^{2+} stores in guinea-pig detrusor smooth muscle // *J. Physiol.* — 2002. — **538**. — P. 357-369.
90. Wulff H., Kolski-Andreaco A., Sankaranarayanan A. et al. Modulators of small- and intermediate-conductance calcium-activated potassium channels and their therapeutic indications // *Cur. Med. Chem.* — 2007. — **14**, № 13. — P. 1437-1457.
91. Xin W., Cheng Q., Soder R. P., Petkov G. V. Inhibition of phosphodiesterases relaxes detrusor smooth muscle via activation of the large-conductance voltage- and Ca^{2+} -activated K^{+} -channel // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* — 2012. — **302**, № 9. — P. C1361-C1370.
92. Xin W., Soder R. P., Cheng Q. et al. Selective inhibition of phosphodiesterase 1 relaxes urinary bladder smooth muscle: role for ryanodine receptor-mediated BK channel activation // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* — 2012. — **303**, № 10. — P. C1079-C1089.
93. Yamaguchi O. Latest treatment for lower urinary tract dysfunction: Therapeutic agents and mechanism of action // *Int. J. Urol.* — 2013. — **20**, № 1. — P. 28-39.
94. Yunoki, T., Zhu, H.L., Iwasa, K. et al. Comparative studies of ZD0947, a novel ATP-sensitive K^{+} channel opener, on guinea pig detrusor and aortic smooth muscles // *Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* — 2008. — **376**, № 5. — P. 309-319.

Одержано 15.06.2013

ПУТИ ПОИСКА СПАЗМОЛИТИКОВ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (обзор литературы)

Н. А. Мохорт, Е. В. Пупишева

Государственное учреждение “Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины”, 03680 Киев

Проанализировано состояние фармакотерапии гиперактивного мочевого пузыря препаратами, которые относят к нейро- и миотропным спазмолитикам. Представлена информация об активаторах калиевых и блокаторах кальциевых каналов, а также ингибиторах фосфодиэстеразы, которые используют в клинике для лечения этого патологического состояния. Отмечены основные пути поиска селективных миотропных спазмолитиков и перспективы создания эффективных лекарственных средств для коррекции гиперактивности мочевого пузыря, в частности целенаправленным синтезом с помощью предварительного компьютерного анализа физико-химических свойств веществ и прогнозирования их биологической активности.

WAYS OF SEARCHING OF BLADDER SPASMOLYTICS (review of literature)

N. A. Mokhort, O. V. Pupyshva

State Institution “Institute of Pharmacology and Toxicology NAMS Ukraine”, 03680 Kyiv

Analyzed was the pharmacotherapy of overactive bladder drugs, which are referred to neuro- and myotropic spasmolytics. The information about potassium channels openers and calcium channels blockers, phosphodiesterase inhibitors, which are used for therapy of this pathology, is presented. Highlighted are the key ways of searching selective myotropic spasmolytics and prospects for developing effective drugs for overactive bladder syndrome, in particular, through targeted synthesis using computer analysis of physico-chemical properties and assessment of their biological activity.