

Авидзба Ю.Н., ассистент  
Комиссаренко Н.А.,  
студент  
Комиссаренко А.Н.,  
д-р фармацевт. наук,  
проф.  
Очкур А.В., аспирант  
Национальный  
фармацевтический  
университет, Украина  
Участники конференции

## ПЕРСПЕКТИВНОСТЬ НИЗКОДОЗОВЫХ КОМБИНАЦИЙ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРТЕНЗИИ И ИНСОМНИЙ

*Для достижения максимальной эффективности и безопасности лечения заболеваний, в частности гипертонической болезни (ГБ) и инсомний, комбинации препаратов должны иметь взаимодополняющее действие, при котором происходит усиление их фармакологических свойств, а также значительно снижается риск развития осложнений, в основном на сердце, почки, сосуды, головной мозг [6, 7].*

Нами были разработаны препараты, представляющие собой комбинации препаратов антигипертензивного и снотворного действия – «Фитокардин» и «Лексон».

Преимущества комбинированной терапии, состоящие в потенцировании антигипертензивного или снотворного эффекта и снижении побочных эффектов, подтверждаются новыми данными доказательной медицины.

Новый виток в эволюции комбинированной терапии ГБ связан с появлением в конце 90-х годов фиксированных низкодозовых комбинаций антигипертензивных препаратов, которые не содержали диуретиков (антагонист кальция и ингибитор АПФ; дигидропиридиновый антагонист кальция и  $\beta$ -адреноблокатор) или содержали его в низких дозах. Уже в 1997 г. в списке антигипертензивных препаратов в докладе Объединенного национального комитета США (JNC VI) было представлено 29 фиксированных комбинаций. Согласно последним программным документам Европейских рекомендаций, рациональными для лечения ГБ считаются следующие сочетания: диуретик и ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или антагонист рецепторов ангиотензина II или антагонист кальция (АК); иАПФ и АК; антагонист рецепторов ангиотензина II и АК. Комбинация иАПФ и диуретика многие годы сохраняет актуальность в антигипертензивной терапии и доказывает дополнительные преимущества в новых исследованиях. В настоящее время сочетанное применение иАПФ и диуретика является одной из самых популярных комбинаций, используемых при лечении АГ [5].

Нами были предложены фитопрепараты для включения в комплексную терапию, полностью оправдавшего ожидания вследствие способности этих препаратов влиять на широкий круг сердечно-сосудистых и функциональных вегетативных расстройств.

Были разработаны технологические параметры получения жидких экстрактов из плодов боярышника, на их основе разработан комплексный препарат «Фитокардин», в состав которого входят ингибитор АПФ эналаприл, диуретик индапамид и фитопрепараты сердечно-сосудистого действия: настойки пустырника и боярышника и экстракт хмеля.

С целью стандартизации препарата в настойках боярышника, пустырника и экстракте хмеля определено количественное содержание биологически активных веществ (БАВ): органических кислот, аскорбиновой кислоты, гидроксикоричных кислот, флавоноидов, полифенолов и каротиноидов [2].

Впервые нами была установлена гипотензивная активность жидких экстрактов, полученных из нового вида сырья – плодов североамериканских видов боярышника – боярышника Арнольда, боярышника мягковатого и боярышника канадского. Установлено, что боярышник обладает выраженным коронарорасширяющим действием, положительным инотропным и отрицательным хронотропным эффектами, умеренно выраженной симпатолитической активностью [1].

Введение в состав «Фитокардина» рассчитанных количеств растительных вытяжек позволило снизить суточную дозу синтетических антигипертензивных препаратов и соответственно уменьшить риск и выражен-

ность присущих таким препаратам побочных эффектов [4].

Основным направлением настоящих исследований было выявление и оценка количественной выраженности у «Фитокардина» антигипертензивной активности, которая оценивалась по влиянию на уровень АД у спонтанно гипертензивных крыс. В качестве препаратов сравнения использовали таблетки эналаприла (Энап, KRKA), таблетки индапамида (Арифон, «Les Laboratoires», Франция), а также комплекс фитоконпонентов, входящих в состав «Фитокардина». Опыты проводились на 42 спонтанно гипертензивных крысах (SRH) массой 225-300г (питомник лабораторных животных «Биомодельсервис», г.Киев). «Фитокардин» вводили крысам однократно внутривентрикулярно в дозах 4, 8 и 16 мл/кг, что соответствует 2,5; 5 и 10 мг/кг по эналаприлу или 0,62; 1,24 и 2,48 мг/кг по индапамиду. Таблетки Энап вводили внутривентрикулярно однократно в виде водной суспензии в дозах 5 и 20 мг/кг по эналаприлу. Таблетки Арифон вводили внутривентрикулярно однократно в виде водной суспензии в дозах 3 и 10 мг/кг по индапамиду. Указанные дозы выбраны на основании данных литературы о диапазоне фармакологически активных доз эналаприла и индапамида в эксперименте. Фитоконкомплекс также вводили внутривентрикулярно однократно в дозах 8 и 16 мл/кг, что соответствует по объему дозам «Фитокардина». АД регистрировали через 1, 2, 4, 6, 8, 24, 26 и 28 часов после введения «Фитокардина»; после введения препаратов сравнения – через 1 час, затем каждые 2 часа до восстановления уровня АД к исходному значению. Эффект сравниваемых препаратов оценивали на пике

антигипертензивного действия по изменению АД относительно исходного уровня.

В опытной группе крыс однократное внутривенное введение «Фитокардина» в минимальной дозе 4 мл/кг вызывает спустя 1 час умеренное, но достоверное снижение уровня АД на 14,6%. В дальнейшем АД продолжает снижаться и максимальный антигипертензивный эффект препарата (-25,7%) регистрируется на 4 часе наблюдения. На протяжении последующих 22 часов уровень АД у крыс этой группы очень медленно возрастает, оставаясь достоверно ниже исходной величины. Восстановление АД до исходного уровня происходит только через 28 часов после введения препарата.

При повышении дозы «Фитокардина» до 8 мл/кг уровень АД через 1 час после введения снижается на 17,8%. Максимальный антигипертензивный эффект препарата регистрируется также на 4 часе наблюдения (-28,2%) и практически сохраняется на уровне плато до 8 часа наблюдения, после чего начинает постепенно возрастать, возвращаясь к исходному уровню к 28 часу наблюдения.

При введении «Фитокардина» в наибольшей из изученных доз – 16 мл/кг, уровень АД спустя 1 час снижается на 25,6%, то есть в 1,6 и 1,4 раза больше по сравнению с введением 4 и 8 мл/кг соответственно. Максимальное снижение АД (-41,9%), в 1,5 раза превышающее максимум антигипертензивного эффекта при введении меньших доз, начинает регистрироваться к 4 часу наблюдения и сохраняется на протяжении последующих 4 часов. Через 24 часа после введения действие препарата заметно ослабевает, хотя уровень АД к 28 часу остается ниже исходного уровня на 25%.

Таким образом доза 16 мл/кг «Фитокардина» оказывает более выраженный и более пролонгированный антигипертензивный эффект, чем после введения доз 4 или 8 мл/кг.

Согласно полученным результатам, «Фитокардин» в диапазоне изученных доз через 1 час после введения и на протяжении последующих 24-28 часов наблюдения оказывает дозозависимый антигипертензивный

эффект. Коэффициенты корреляции между антигипертензивными эффектами трех изученных доз «Фитокардина» для каждого часа регистрации АД свидетельствуют о выраженной зависимости «доза-эффект» и о наличии достоверного дозозависимого действия препарата.

Нами был разработан препарат «Лексон» для лечения инсомний на основе зопиклона и растительных субстанций: настойки пустырника, настойки хмеля и эфирного масла мяты. Рекомендуемая разовая доза препарата «Лексон» (4 мл), принимаемая один раз в сутки, содержит 3 мг зопиклона (в зопиклонсодержащих монопрепаратах – 7,5 мг). Содержание фитопрепаратов в «Лексоне» приближается к их минимальным дозам в составе известных седативных препаратов: 1,74 мл настойки пустырника, 0,26 мл настойки хмеля ( $\approx 115$  мг) и 5,6 мг мятного масла. Содержание спирта этилового в разовой дозе «Лексона» составляет 2,5 г.

Комплекс лекарственных растений, входящих в состав препарата «Лексон», обладает седативным, снотворным и анксиолитическим действием, обусловленным усилением процессов торможения и понижением возбудимости центральной нервной системы. Фитокомплекс уменьшает проявления тревоги и психического напряжения, расслабляет гладкую мускулатуру, облегчает наступление естественного сна, потенцируя вследствие этого эффекты зопиклона, что позволяет существенно снизить дозу последнего. Наряду с седативным эффектом фитокомплекс оказывает общеукрепляющее, вегетостабилизирующее, антиаритмическое и спазмолитическое действие.

Согласно результатам доклинических фармакологических исследований, «Лексон» обладает седативно-гипнотической, антиагрессивной и миорелаксирующей активностью. Препарат снижает спонтанную двигательную и исследовательскую активность в тесте «открытое поле» у крыс, потенцирует и пролонгирует снотворные эффекты тиопентала натрия в тесте «тиопенталовый сон» у крыс и мышей, снижает число агрессивных контактов мышей при клофелин-индуцированной агрес-

сивности, сокращает продолжительность удерживания крыс на вращающемся цилиндре.  $ЭД_{50}$  (по зопиклону) седативного эффекта «Лексона» у крыс составляет 3,2-3,3 мг/кг; гипнотического – у мышей 1,5 мг/кг, у крыс 7 мг/кг; антиагрессивного у мышей – 0,8 мг/кг; миорелаксирующего у крыс – 8,3 мг/кг. Соответствующие  $ЭД_{50}$  препарата сравнения Имован («Рон-Пуленк Рорер», Франция) были в 1,7-2,9 раза выше, составив (также в пересчете на зопиклон): седативный эффект у крыс – 6,5-7,6 мг/кг; гипнотический эффект – 2,6 мг/кг у мышей и 20 мг/кг у крыс; антиагрессивный у мышей – 2,1; миорелаксирующий у крыс – 13,7 мг/кг.

На основании проведенных клинических исследований, проведенных в Киевской медицинской академии последипломного обучения им. П.Л. Шупика МЗ Украины, сделан вывод, что препарат «Лексон» является эффективным снотворным средством и рекомендуется также для применения в комплексной терапии психических нарушений, сопровождающихся нарушениями сна. Фармакотерапевтическая эффективность «Лексона» при применении его в дозе 4 мл (3 мг по зопиклону) оценивается как «высокая» у 75% пациентов, «удовлетворительная» – 18,7%, «низкая» – 6,6% (общее число пациентов 75). Близкие результаты были получены при оценке эффективности референтного препарата Имован («Рон-Пуленк Рорер», Франция): «высокая» – 80%, «удовлетворительная» – 14%, «низкая» – 6% (общее число пациентов 50) при применении в дозе 7,5 мг по зопиклону. Отмечено, что после 10-дневного курса терапии число больных с ощущением сонливости после утреннего пробуждения в группе, получавшей «Лексон», составило 6,7%, в то время как в группе, получавшей Имован, – 20%. Наряду с положительной динамикой нарушений сна под влиянием «Лексона» отмечены также позитивные изменения общего состояния пациентов – уменьшение вялости, слабости и раздражительности [3].

Препарат Лексон производит ДП «Опытный завод ГНЦІС» ГАК «Укрмедпром» при участии ООО

«Вега». Отпускают препарат без рецепта в непрозрачных флаконах темно-коричневого цвета 100 мл с дозирующим устройством.

Таким образом, в настоящее время применяются два принципиальных подхода при осуществлении медикаментозного лечения ГБ и инсомний: последовательная монотерапия до выбора эффективного средства и комбинированная терапия препаратами в их фиксированной комбинации. Комбинированная терапия позволяет увеличить эффективность лечебного режима и уменьшить количество нежелательных явлений.

### Литература:

1. Авидзба, Ю.Н. Особенности фармакологического действия фитокардина / Ю.Н. Авидзба, О.И. Залюбовская, А.М. Ковалева, Н.В. Сидора, А.Н. Комиссаренко // Актуальные проблемы науки фармацевтических и медицинских вузов: от разработки до коммерциализации: Материалы научно-практической конференции с меж-

дународным участием, посвященной 75-летию Пермской государственной фармацевтической академии (7–9 декабря 2011 года), г. Пермь – 2011. – С. 28–31.

2. Биологически активные вещества и гипотензивная активность нового оригинального препарата фитокардин / Ковалева А.М., Авидзба Ю.Н., Сидора Н.В., Комиссаренко А.Н. (Biological active substances and hypotensive activity of new original preparation phytocardin / Kovaliova A.M., Avidzba Yu.N., Sydora N.V., Kovalyova A.M., Komissarenko A.N.) // Тез. докладов: Международная научно-практическая конференция “Новые технологии получения и исследования биологически активных веществ”; International conference. New technologies of obtaining and study of bioactive natural and synthetic substances, 23–28 мая, 2011, Новый Свет, Украина. – Киев: Издатель В.С. Мартынюк, 2011. – 780 с. – С. 511-512.

3. Лексон – новый комплексный препарат снотворного действия / Кисличенко А.А., Комиссаренко А.Н. Авидзба Ю.Н., Ковалева А.М., Комиссаренко С.Н., Гомон О.Н., Чайка Л.А. // Материалы X между-

народного съезда “Фитофарм 2006”, Санкт-Петербург, 27-30 июня 2006 г., СПб: НИИХ, 2006: 574 с. – С. 159-163.

4. Avidzba Y.N. Analysis of hypotensive activity of small dose combination of ace inhibitor, diuretic, and vegetable extracts // 7th International Congress of Young Medical Scientists, 20-22 May, 2007. – Poznań, Poland. – P. 190.

5. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. Hypertension 2003;42:1206-1252.

6. Mancia G., Backer G.D., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). EHJ 2007; 28: 1462-1536.

7. Segura J., Praga M., Campo C. et al. Combination is better than monotherapy with ACE inhibitor or angiotensin receptor antagonist at recommended doses. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2003; 4 (1): 43-47.



International Academy  
of Science and Higher Education