

**АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА  
«ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ»**

**КЕЧИН ІГОР ЛЕОНІДОВИЧ**

УДК: 615.45'225:616.12-008.331.1-039.31

**ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ НЕУСКЛАДНЕНИХ  
ГІПЕРТЕНЗИВНИХ КРИЗІВ  
АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИМИ ПРЕПАРАТАМИ ДЛЯ  
АПЛІКАЦІЙНОГО ЗАСТОСУВАННЯ  
(клініко – експериментальне дослідження)**

14.01.28. – клінічна фармакологія

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук

**Київ – 2009**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України.

**Науковий консультант:**

доктор медичних наук, професор **Візір Вадим Анатолійович**,  
Запорізький державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри  
внутрішніх хвороб №2 (м. Запоріжжя)

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Ярош Олександр Кузьмич**,  
ДУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України», керівник відділу  
фармакокінетики (м. Київ)

доктор медичних наук, професор **Горчакова Надія Олександрівна**, Національний  
медичний університет ім. О.О.Богомольця МОЗ України, професор кафедри  
фармакології та клінічної фармакології (м. Київ)

доктор медичних наук, професор **Купновицька Ірина Григорівна**,  
Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України,  
завідувачка кафедри клінічної фармації з курсами фармакології, клінічної фармакології  
(м. Івано-Франківськ)

Захист відбудеться “18” листопада 2009 р. о “13<sup>00</sup>” годині на засіданні  
спеціалізованої вченої ради Д 26.550.01 при ДУ «Інститут фармакології та токсикології  
АМН України» за адресою: 03680, м. Київ, вул. Ежена Потьє, 14.

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці ДУ «Інститут фармакології та  
токсикології АМН України» за адресою: 03680, м. Київ, вул. Ежена Потьє, 14.

Автореферат розісланий “16” жовтня \_\_\_\_\_ 2009 р.

**Вчений секретар**  
**спеціалізованої вченої ради Д 26.550.01**  
**кандидат біологічних наук**



**І.В. Данова**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність проблеми.** В останні роки головною причиною негативної медико-демографічної ситуації в Україні є серцево-судинні захворювання, які в загальній смертності населення становлять 63% (Горбась І.М.,2008). За останні 25 років поширеність хвороб системи кровообігу в Україні зростає втричі, рівень смертності від них – на 45% (Свищенко Е.П.,2008). Артеріальна гіпертензія (АГ) займає одне з чільних місць серед причин інвалідності та смертності населення у всіх економічно розвинутих країнах, в тому числі і в Україні (Ленфант Г.,2006).

Гіпертензивні кризи (ГК) – це загострення клінічного перебігу АГ та найчастіший чинник розвитку церебро- й кардіоваскулярних ускладнень АГ (Сіренко Ю.М.,2004; Дзяк Г.В. і спіавт.,2009.)

Пошуки нових антигіпертензивних препаратів короткої дії та розробка доцільних лікарських форм відомих антигіпертензивних препаратів для фармакотерапії ГК активно проводиться як в Україні, так і в зарубіжних країнах. Незважаючи на досягнутий за останні роки значний прогрес у лікуванні ГК, на сьогодні відсутні комплексні дослідження з проблеми лікування неускладнених кризів, що розвинулись на тлі гіпертензивної ремодуляції брахіоцефальних артерій і міокарда лівого шлуночка серця.

Відомо, що трансмукозне аплікаційне введення препарату дає змогу доставити діючу субстанцію безпосередньо в кров'яне русло, що дозволяє обминути ефект “першого проходження” антигіпертензивної субстанції через печінку, прискорити початок фармакологічної дії та модифікувати швидкість її біотрансформації (Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г.,2006). Лікарські форми для аплікаційного застосування можуть виготовлятися в аптечних умовах і за швидкістю антигіпертензивної дії дорівнюють внутрішньом'язовим ін'єкціям (Гилман А.Г.,2006), що прискорює початок гіпотензивної дії препарату та дає змогу пацієнту індивідуально контролювати швидкість гіпотензивної реакції за рівнем АТ та суб'єктивними симптомами.

Для фармацевтичної модифікації були відібрані натрію нітропрусид, німодипін та еналаприлу малеат не випадково, а з урахуванням таких міркувань: натрію нітропрусид – універсальний артеріовенозний вазодилататор ультракороткої дії; німодипін – дигідропіридиновий антагоніст кальцію короткої дії з доведеним селективним нейропротективним ефектом; еналаприлу малеат – найбільш поширений інгібітор ангіотензин-конвертуючого ензиму середньої тривалості дії з доведеними антигіпертензивним та кардіопротективним ефектами (Амосова Е.Н.,2007; Katzung В., 2007). Перераховані препарати наведені у рекомендаціях щодо лікування ГК у лікарських формах для парентерального застосування за допомогою внутрішньовенних інфузій (Дядык А.И., Багрий А.Э.,2006; Donnelly R.,2009), що не задовольняє клініцистів у зв'язку з частими проявами побічної дії та недостатньою укомплектованістю лікувальних закладів інфузоматами для контрольованого інфузійного введення лікарських препаратів (Grassi D. et al., 2008 ).

У зв'язку із цим у Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України були розроблені нові лікарські форми для аплікаційного трансмукозного застосування: *натрію нітропрусиду* – полімерні плівки для буккального

застосування зі вмістом субстанції 5 мг (ніпруцел), для яких характерна висока стабільність до світла, відсутність накопичення ціанідів при тривалому застосуванні; *німодипіну* – 5% полімерний гель на гідрофільній основі для інтраназального застосування (гель-німодипін); *еналаприлу малеату* – ректальні супозиторії на ліпофільній основі зі вмістом субстанції 25 мг (еналарект). Досвід використання натрію нітропрусиду, німодипіну й еналаприлу малеату в зазначених лікарських формах відсутній, особливості їхньої фармакодинаміки й фармакокінетики в літературі й мережі Інтернету не наведені.

Стає зрозумілим, що розробка й впровадження в клінічну практику вітчизняних інноваційних аплікаційних антигіпертензивних препаратів нетривалої дії для фармакологічної корекції неускладнених ГК є актуальною задачею клінічної фармакології.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана в рамках планових НДР кафедр госпітальної терапії-І, фармакології й технології ліків Запорізького державного медичного університету: «Розроблення, дослідження і впровадження в практику нових лікарських форм вазодилаторів для комплексної терапії АГ, порушень коронарного і мозкового кровообігу» (№ державної реєстрації 0194U008384), «Гіпоталамічні механізми цереброішемічної форми АГ: клініка, діагностика, медикаментозні й немедикаментозні засоби корекції» (№ державної реєстрації 0195U002258). Фрагмент роботи виконано в рамках багатоцентрового рандомізованого дослідження фармацевтичної компанії “Gedeon Richter” з вивчення добового профілю АГ впродовж тривалої монотерапії еднітом хворих на АГ. Науково-дослідні теми пов'язані з Державними програмами «Профілактика і лікування АГ в Україні» та «Запобігання та лікування серцево-судинних і судинно-мозкових захворювань на 2006-2010 рр.». Здобувач є співвиконавцем цих досліджень.

**Мета роботи й завдання дослідження:** підвищення ефективності фармакотерапії неускладнених гіпертензивних кризів у хворих на АГ на тлі гіпертензивної ремодуляції «органів-мішеней» за рахунок використання трансмукозного шляху введення антигіпертензивних препаратів і розробка аплікаційних лікарських форм натрію нітропрусиду, німодипіну й еналаприлу малеату для трансмукозного застосування.

Відповідно до поставленої мети завданнями дослідження були:

1. Експериментально визначити оптимальні за фармацевтичними параметрами аплікаційні лікарські форми натрію нітропрусиду, німодипіну та еналаприлу малеату для буккального, інтраназального й ректального застосування.
2. Вивчити фармакодинаміку натрію нітропрусиду, німодипіну й еналаприлу малеату в аплікаційних лікарських формах за умов експериментальних ГК.
3. Провести дослідження фармакокінетики аплікаційних лікарських форм натрію нітропрусиду, німодипіну й еналаприлу малеату в порівнянні з референтними препаратами: наніпрусом, німотопом, еналаприлатом та еднітом.
4. Дослідити вплив натрію нітропрусиду, німодипіну й еналаприлу малеату при аплікаційному застосуванні на показники вуглеводно-енергетичного метаболізму, оксидативного стресу в тканинах мозку та серця за умов експериментальних церебральних і кардіальних ГК.

5. Вивчити гістоморфологічні зміни стану нейронів та гліальних клітин у патологічно змінених ділянках головного мозку та в міокарді щурів під впливом експериментальної терапії модифікованими антигіпертензивними препаратами.
6. З'ясувати особливості фармакодинаміки ніпруцелу, гель-німодипіну й еналаректу у хворих на АГ зі схильністю до розвитку церебральних і кардіальних ГК.
7. Дослідити вплив ніпруцелу на інтракраніальний кровоток і розробити інформативний метод оцінки цереброваскулярного резерву з використанням ніпруцелу у хворих на АГ зі схильністю до розвитку церебральних кризів.
8. Вивчити в порівняльному аспекті вплив ніпруцелу, гель-німодипіну й еналаректу на ниркову гемодинаміку у хворих на АГ при неускладнених ГК.
9. Обґрунтувати переваги аплікаційного застосування ніпруцелу, гель-німодипіну й еналаректу при корекції вуглеводно-енергетичних й оксидативних порушень у хворих на АГ при неускладнених ГК.
10. Визначити особливості впливу аплікаційних лікарських форм ніпруцелу, гель-німодипіну й еналаректу на ендотеліальну дисфункцію і персистенцію нейрогуморальних маркерів системи фактора Хагемана при неускладнених ГК.
11. Оцінити терапевтичну ефективність ніпруцелу, гель-німодипіну й еналаректу при лікуванні хворих із неускладненими церебральними і кардіальними ГК в залежності від стану ремодульованих органів-мішеней

*Об'єкт дослідження* – клініко-патогенетичні показники перебігу неускладнених церебральних і кардіальних гіпертензивних кризів у хворих на АГ високої групи ризику й експериментальних тварин.

*Предмет дослідження* – створення нових аплікаційних лікарських форм антигіпертензивних препаратів для трансмукозного шляху введення на моделях ГК у лабораторних тварин та у хворих на АГ високої групи ризику при розвитку неускладнених гіпертензивних кризів.

*Методи дослідження* – фармакологічні, біохімічні, гістоморфологічні, загально-клінічні, клініко-інструментальні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше теоретично обґрунтовано й експериментально визначено оптимальний склад аплікаційних лікарських форм антигіпертензивних препаратів для трансмукозного застосування: натрію нітропрусиду – буккальні полімерні плівки, німодипіну – інтраназальний гель, еналаприлу малеату – ректальні супозиторії. На підставі експериментальних фармакокінетичних досліджень доведена перевага аплікаційного шляху введення натрію нітропрусиду, німодипіну й еналаприлу малеату. На підставі експериментальних досліджень фармакодинаміки модифікованих антигіпертензивних препаратів уперше встановлена церебро- та кардіопротективна активність ніпруцелу, переважно церебропротективна – гель-німодипіну, кардіопротективна – еналаректу.

Уперше доведена клінічна ефективність трансмукозного застосування натрію нітропрусиду, німодипіну й еналаприлу малеату при неускладнених церебральних та кардіальних ГК у хворих на АГ на тлі гіпертензивної ремодуляції екстракраніальних артерій і міокарда лівого шлуночка серця. Уперше доведена висока клінічна ефективність буккального застосування ніпруцелу при

неускладнених церебральних і кардіальних ГК, гель-німодипіну - при інтраназальному застосуванні у хворих на АГ із церебральними ГК на тлі гіпертензивної ремодуляції брахіоцефальних артерій та еналаректу – при кардіальних ГК на тлі гіпертензивної ремодуляції міокарда ЛШ серця. Уперше встановлено швидкий антигіпертензивний ефект ніпруцелу і гель-німодипіну при буккальному застосуванні у хворих на АГ при неускладнених гіпертензивних кризах, що сполучається з адекватним підвищенням кровонаповнення судин головного мозку за рахунок нормалізації кровотоку в брахіоцефальних артеріях на тлі зниження кров'яного тиску в легеневій артерії. Уперше встановлено нормалізуючий вплив гель-німодипіну й еналаректу на добовий профіль АТ і ЕКГ при неускладнених кардіальних і церебральних ГК. Уперше встановлено позитивний вплив модифікованих лікарських форм натрію нітропрусиду, німодипіну й еналаприлу малеату на ендотеліальну дисфункцію при неускладнених кардіальних і церебральних ГК. Уперше встановлено позитивний вплив модифікованих антигіпертензивних препаратів на нирковий кровоток у хворих на АГ із неускладненими ГК. Уперше встановлена нормалізуюча дія ніпруцелу, гель-німодипіну й еналаректу на персистенцію нейрогуморальних маркерів системи фактора Хагемана у хворих на АГ із неускладненими ГК. Уперше доведена дезагрегаційна активність ніпруцелу й еналаректу при аплікаційному застосуванні у хворих на АГ із неускладненими ГК. Уперше встановлена нормалізуюча дія гель-німодипіну на енергетичний метаболізм, оксидативний стрес, етапи агрегації та фібринолізу крові при неускладнених ГК. Уперше за допомогою церебральної ангиографії встановлено збільшення кровонаповнення півкуль головного мозку у хворих із церебральними кризами під впливом ніпруцелу на тлі атеросклеротичного стенотичного ураження, патологічної звивистості і гіпоплазії БЦА та запропоновано гострий фармакологічний тест із ніпруцелом для дослідження додаткового функціонального резерву інтракраніальних артерій з метою вибору подальшої тактики лікування.

Уперше доведено доцільність диференційного призначення аплікаційних лікарських форм антигіпертензивних препаратів при лікуванні неускладнених ГК: ніпруцелу буккально – при неускладнених кардіальних і церебральних ГК; гель-німодипіну інтраназально – при церебральних ГК на тлі гіпертензивної стенотичної ремодуляції брахіоцефальних артерій; еналаприлу ректально – при кардіальних ГК на тлі ремодульованого міокарда лівого шлуночка серця.

Наукова новизна досліджень захищена патентами України на корисну модель (№31897«Судинорозширююча буккальна лікарська плівка», № 4502 «Спосіб лікування артеріальної гіпертензії, асоційованої із серцевою недостатністю»)

**Практичне значення одержаних результатів.** Проведені дослідження розширюють уявлення щодо фармакологічних властивостей натрію нітропрусиду, німодипіну й еналаприлу малеату. Для використання трансмукозного шляху введення антигіпертензивних препаратів створені аплікаційні лікарські форми натрію нітропрусиду – буккальні полімерні плівки, німодипіну – інтраназальний гель, еналаприлу малеату – ректальні супозиторії. На підставі спостереження за хворими на АГ зі схильністю до церебральних і кардіальних ГК, комплексного аналізу стану центральної і регіональної гемодинаміки з'ясовано фармакодинаміку

аплікаційних лікарських форм антигіпертензивних препаратів при трансмукозному шляху введення. Розроблена схема призначення буккальних плівок з натрію нітропрусидом для фармакологічної корекції гемодинамічних, метаболічних і нейрогуморальних порушень у хворих на АГ при неускладнених церебральних і кардіальних ГК, інтраназального гелю з німодипіном – при неускладнених церебральних ГК на тлі гіпертензивної ремодуляції брахіоцефальних артерій і ректальних супозиторіїв з еналаприлом – при неускладнених кардіальних ГК на тлі гіпертензивної ремодуляції лівого шлуночка серця.

Результати дослідження фармакодинаміки й фармакокінетики аплікаційних лікарських форм антигіпертензивних препаратів надали змогу підвищити ефективність лікування хворих на АГ зі схильністю до розвитку неускладнених церебральних і кардіальних ГК на тлі гіпертензивної ремодуляції брахіоцефальних артерій і міокарда лівого шлуночка із серцевою недостатністю за діастолічним варіантом за рахунок диференційованого призначення аплікаційних лікарських форм натрію нітропрусиду, німодипіну й еналаприлу малеату.

**Впровадження результатів дослідження.** Результати дослідження впроваджено в практику: отримано дозвіл Державного Фармакологічного центру України на медичне застосування натрію нітропрусиду у вигляді полімерних плівок із вмістом субстанції 5 мг під назвою “ніпруцел” при гіпертензивних кризах. Впроваджена в діяльність територіальних аптечних підприємств екстемпоральна рецептура виготовлення в аптечних умовах гель-німодипіну, буккальних полімерних плівок, ректальних супозиторіїв з еналаприлом (інформаційні листи України).

Запропоновано спосіб лікування церебральних гіпертензивних кризів інтраназальним гель-німодипіном на тлі стенотичних уражень брахіоцефальних артерій та спосіб лікування хворих на АГ із неускладненими кардіальними ГК на тлі серцевої недостатності за діастолічним варіантом (деклараційні патенти та акти впровадження).

Результати досліджень впроваджено в практичну діяльність ЗАТ «Ліки Кіровоградщини», Львівської обласної аптечної корпорації, Запорізького і Тернопільського обласних виробничо-торгових аптечних об'єднань; у лікувальну діяльність КУ «Запорізький обласний клінічний кардіологічний диспансер», кардіологічних бригад швидкої допомоги Запорізького обласного центру екстремальної медицини та швидкої допомоги, навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» м. Запоріжжя, поліклініки медико-санітарної частини Запорізького алюмінієвого комбінату, комунальних лікарень м. Запоріжжя №7 і КУ «Комунарска районна лікарня» м. Запоріжжя.

Гострий фармакологічний тест з ніпруцелом для дослідження додаткового цереброваскулярного резерву у хворих на АГ із цереброваскулярною патологією впроваджено в діагностичний процес відділення рентгеноангіографії й ендovasкулярної хірургії КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня».

Теоретичні й практичні аспекти досліджень впроваджено в навчальний процес Запорізького, Тернопільського, Кубанського державних медичних університетів, Дніпропетровської державної медичної академії, Запорізької державної медичної академії післядипломної освіти.

**Особистий внесок здобувача.** Рукопис дисертації є особистою науковою роботою дисертанта. Здобувачем самостійно проведені: доклінічні фармакологічні дослідження, рандомізація хворих у клінічних групах дослідження, інструментально-клінічні дослідження хворих на АГ у динаміці лікування, статистична обробка та узагальнення отриманих результатів, публікація результатів досліджень й оприлюднення їх на наукових форумах різноманітного рівня, оформлення дисертації та автореферату, впровадження результатів досліджень у практичну роботу фармацевтичних і медичних закладів охорони здоров'я МОЗ України та Російської Федерації.

У статтях, патентах та інформаційних листах, що опубліковані у співавторстві, наукові ідеї й основна частина результатів експериментальних і клінічних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів належить здобувачу.

Експериментальні, ультраструктурні і біохімічні дослідження проводились за технічної допомоги співробітників Центральної науково-дослідної лабораторії Запорізького державного медичного університету. Автор висловлює щире подяку завідувачу кафедри технології ліків професору В.В. Гладішеву за сприяння в проведенні біофармацевтичних досліджень і професору кафедри фармакології В.В. Дунаєву за сприяння в проведенні доклінічних досліджень аплікаційних лікарських форм.

**Апробація результатів роботи.** Основні положення дисертаційної роботи доповідались на міжобласній науково-практичній конференції “Актуальні питання медицини і біології” (Дніпропетровськ, 1992), на науково-практичній конференції “Современные проблемы экспериментальной и клинической медицины” (Днепропетровск, 1993), на IV з’їзді кардіологів України (Дніпропетровськ, 1993), на науково-практичній конференції “Сучасні проблеми фармації” (Харків, 1994), на науково-практичній конференції “Актуальные вопросы медицины” (Владивосток, 1994), на I-му Конгресі світової федерації українських фармацевтичних товариств (Львів, 1994), на I Національному з’їзді фармакологів України (Полтава, 1995), на міжрегіональній науково-практичній конференції урологів (Запоріжжя, 1995), на VI Конгресі світової федерації українських лікарських товариств (Одеса, 1996), на XXI міжнародному конгресі Академії патології (Будапешт, 1996), на науково-практичній конференції “Актуальные вопросы дерматовенерологии” (Днепропетровск-Хмельницький, 1996), на XIV з’їзді терапевтів (Київ, 1998), на I міжнародному Конгресі по серцевих захворюваннях (Вашингтон, 1999), на 7 Всесвітньому конгресі по серцевій недостатності (Ванкувер, 2000), на 2-му міжнародному конгресі по серцевих захворюваннях (Вашингтон, 2001), на VII Національному конгресі кардіологів України (Дніпропетровськ, 2004), на I науково-практичній конференції з міжнародною участю “Сучасні досягнення фармацевтичної технології” (Харків, 2008).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 57 наукових праць, з них 25 – у фахових виданнях, затверджених ВАК України, 2 деклараційні патенти України, 3 інформаційних листи Укрпатентінформу МОЗ України та 28 тез наукових форумів, з’їздів та конференцій, 6 з яких – закордонні.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 361 сторінках друкованого тексту, містить 71 таблицю, 12 рисунків, 1 схему. Робота складається зі



вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів досліджень, 3 розділів результатів власних досліджень, аналізу й обговорення результатів досліджень, висновків, додатків, списку літературних посилань: усього 355 джерел, серед них 83 кирилицею і 272 латиною.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Об'єкт та методи дослідження й лікування.** Для вирішення поставлених завдань в дослідженні використані лабораторні тварини: 420 білих щурів зі спонтанною АГ та 120 нормотензивних щурів лінії Вістар масою 180-250 г, отриманих з віварію “ Столбовая ” Московської області (Російська Федерація), а також 16 безпородних котів масою 2,8-3,5 кг. Тварин утримували в умовах віварію ЗДМУ на стандартному раціоні. Робота із тваринами проводилась з дотриманням вимог директиви 86/609/ЕЕС з питань захисту тварин, а також “Методических указаний по выведению лабораторных животных из эксперимента” (Київ,1986). Комітетом з біоетики ЗДМУ ( протокол № 3 від 17квітня 2008 р.) встановлено, що дослідження не суперечать загальноприйнятим етичним нормам.

Вибір використаних у роботі моделей експериментальної патології базувався на конкретних завданнях дослідження. У зв'язку з відсутністю експериментальних моделей ГК, із різноманіття описаних у літературі методів відтворення церебральної ішемії ми зупинилися на легко відтворюваній моделі у вигляді однобічної перев'язки загальної сонної артерії у білих щурів (Albano С. et al., 2005). Для наближення моделі до досліджуваного стану проводили однобічну перев'язку загальної сонної артерії у щурів зі спонтанною АГ. Штучну АГ моделювали у щурів шляхом екстирпації однієї нирки та лігатурної оклюзії контралатеральної ниркової вени більш ніж на 50% від вихідного діаметра. Через 30 днів у всіх тварин відзначалися ознаки ГК, що проявлялося додатковим підвищенням АТсер. до  $132,51 \pm 8,83$  мм рт.ст. (контроль –  $126,11 \pm 9,13$  мм рт.ст.).

Лівощлуночкову серцеву недостатність ( модель кардіального ГК) моделювали у гіпертензивних щурів внутрішньовенним введенням водного розчину тіосечовини (100 мкг/кг) та адреналіну в дозі 0,15 мг/кг, що, у певній мірі, гемодинамічно відтворювало “перевантаження” об'ємом і тиском ЛШ (Colmenero M. et al., 2005).

Для вивчення впливу лікарських форм вазодилататорів на АТ і ЧСС у якості апаратури виміру використовували поліграф “Салют” (Російська Федерація) з тензометричними катетерами та графічною реєстрацією САТ, ДАТ, АТ сер. та ЧСС на самописці багатоканального реєстратора. Вимірювання гемодинамічних показників проводили через 30-60 хвилин після маніпуляцій для стабілізації гемодинаміки. В якості контролю використовувалася методика «хибного оперування» із нанесенням на слизову оболонку плацебо у відповідній лікарській формі.

Для реєстрації кровонаповнення структур головного мозку застосовували метод імпедансної реографії (Демченко И.Т.,1976). Усі показники фіксувались при синхронній прямій реєстрації в динаміці експериментальної терапії. Препарати піддослідним тваринам наносили аплікаційно на слизові оболонки: натрію нітропрусид – буккально в дозі 150 мкг/кг; німодипін –інтраназально в дозі 2 мг/кг;

еналаприлу малеат – ректально в дозі 5 мг/кг. Дози препаратів відповідають діапазону доз для людини з урахуванням коефіцієнту перерахунку на щурів (Вікторів А.П., 2007).

В клінічних умовах обстежено 533 хворих на АГ II стадії високої категорії додаткового серцево-судинного ризику зі схильністю до розвитку неускладнених ГК, які дали письмову згоду на участь у дослідженні. Вони були розподілені на дві клінічні групи в залежності від домінуючих клінічних проявів неускладнених ГК. Обстеження проводили на базі Запорізького клінічного кардіологічного диспансеру і Запорізької багатопрофільної клінічної обласної лікарні. Діагнози АГ і ГК верифікували відповідно до рекомендацій ESN/TSC та Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії (2007). Критерії виключення з груп дослідження: хворі на АГ із систолічною дисфункцією ЛШ (ФВ<45%), судинними подіями в анамнезі (інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу), цукровим діабетом, системними захворюваннями сполучної тканини, документованою ішемічною хворобою серця, ХОЗЛ, клапанними вадами серця, симптоматичними АГ, порушеннями серцевого ритму й провідності

I клінічну групу склали 393 хворих зі схильністю до розвитку неускладнених церебральних ГК, асоційованих із гіпертензивною ремодуляцією брахіоцефальних артерій, у клінічній картині котрих на висоті клінічних проявів кризи домінували загально-мозкові симптоми без ознак неврологічного дефіциту, віком від 22 до 76 років, з них 183 (47,32 %) – чоловіки, 210 (52,67 %) – жінки. Розподіл обстежених хворих був порівняним за статтю, віком та тривалістю гіпертензивного анамнезу. За ступенем тяжкості сумарної асиметрії лінійної швидкості кровотоку (ЛШК) у контралатеральних брахіоцефальних артеріях (БЦА) хворі розподілялися на три підгрупи: з гемодинамічно несуттєвими (сумарна асиметрія ЛШК у межах 30-50%), граничними (сумарна асиметрія ЛШК у межах 51-70%) та гемодинамічно значущими (сумарна асиметрія ЛШК понад 71%) порушеннями кровообігу.

В II клінічну групу ввійшло 140 пацієнтів зі схильністю до розвитку кардіальних ГК на тлі ремодульованого міокарда ЛШ із серцевою недостатністю III ФК (класифікація NYHA) за діастолічним варіантом зі збереженою скоротливою функцією лівого шлуночка: з них 72 (51,4%) – чоловіки, 68 (48,6%) – жінки. У клінічній картині хворих з кардіальними ГК переважали скарги на інспіраторну задишку, тахікардію і кардіалгію різної тривалості та інтенсивності на тлі додаткового підвищення АТ понад 20% від звичного рівня. За індексом маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) хворі розподілялися на три підгрупи: з ІММЛШ у межах 125-140, 141–160, понад 161 г/м<sup>2</sup>.

Дослідження проведені на висоті клінічних проявів кризи, через добу та після двотижневої моно- та комбінованої терапії в клініках, які є клінічними базами Фармакологічного центру МОЗ України. Еналарект вивчався впродовж 12-ти тижнів. Дослідження проводилось як відкрите, порівняльне і контрольоване в трьох групах: дослідження, порівняння і контролю.

В контрольну групу ввійшли 44 хворих на АГ II стадії високої категорії ризику в позакризовому стані з сумарною асиметрією ЛШК у БЦА до 30%.

Рентгеноконтрастна ангіографія виконувалась на ангіографічному комплексі «Arcogem» (General Electric, США). Вплив препаратів на брахіоцефальний і

церебральний кровоток аналізували методом кольорової дуплексної доплерографії на апараті Vivid-3 Expert, General Electric, США; (Гельцер Б.И. с соавт., 2004); на структурно-функційні показники ЛШ серця – ехокардіографічно за загальноприйнятою методикою в М, В та 2D режимах (Maron В. J., 2005); на функції ендотелію і нирковий кровоток – методом імпульсно-хвильової доплеросонографії високого ступеня вимірювання на приладі Sonolain-450 (Німеччина) за загальноприйнятою методикою (Kerut E. K., 2005)

Ефективність антигіпертензивної терапії оцінювали за допомогою добового моніторування АТ (ДМАТ) на приладі АВРМ-02 фірми Meditech (Угорщина). Добове моніторування ЕКГ здійснювали на приладі Інкарт-4000 (Російська Федерація) за стандартними методиками у кризовому стані і через 2 тижні монотерапії (Домницкая Т. М., 2002, Mallion J., et al. 2005).

Для вивчення стану енергетичного обміну в тканинах мозку, серця й у крові вивчали рівень глюкози і глікогену, пул макроергів (АТФ, АДФ, АМФ), вміст пірувату і малату; активність ізоензимів креатинфосфокінази (МВ, ВВ) біохімічними методами (Стальная И. Д., 1977; Яровая Г. Я. с соавт., 1982; Захаров Н. Б., Рубин В. Н., 1980). Рівень оксидативного стресу визначали за балансом пероксидації ліпідів та антиоксидантного потенціалу крові (Гаврилова А. Р., 1982; Дубинина Е. Е., 1983; Королюк М. А. с соавт., 1988; Андреева Л. И. с соавт., 1988; Беленичев И. Ф., 1992). Вміст макроергічних фосфатів і метаболітів позначався в мкмоль/г неопрацьованої тканини, активність ферментів – у ммоль /субстрату на мг білку у хвилину.

Визначення вивільнення субстанції натрію нітропрусиду з аплікаційних лікарських форм проводили методом рівноважного діалізу в очищену воду. Концентрацію субстанції натрію нітропрусиду визначали фотоколометричним методом через 15, 30, 45, 60 та 90 хв. (АС №1551085, СРСР).

Динаміка вивільнення субстанції німодипіну в рецепторне середовище досліджувалась *in vitro* за допомогою “кошика, який хитається”. Концентрацію німодипіну визначали спектрофлуометричним методом (Belal F., et al. 2005). В якості середовища розчинення використовували універсальну буферну систему із рН 7,4. Температура середовища розчинення становила  $37 \pm 2^\circ\text{C}$ . Через кожні 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 та 180 хв. відбирали проби середовища розчинення. Вимірювали оптичну щільність у порівнянні з контролем, в якості котрого використовували середовище розчинення з таблеток німодипіну через рівні проміжки часу.

З метою вивчення компонентів контактної системи фактора Хагемана використовували експрес-метод одночасного визначення *in vitro* показників інгібіторної, згортаючої, фібринолітичної та кінінової систем крові (Крашутский В. В., Бабаниязов Х. Х., 1987). Окремі компоненти калікреїн-кінінової системи в плазмі крові і добовій сечі досліджені за методикою Т. С. Пасхіної і В. Ф. Нартикової (1987).

Статистична обробка результатів проводилася згідно з вимогами щодо проведення біостатистичних досліджень (Бабіч П. Н., Єфімцева Т. І., 2006). Спочатку проводили перевірку гіпотези про нормальний розподіл варіант (побудова гістограм з накладанням кривої нормального розподілу). Далі застосовували однофакторний дисперсійний аналіз незбалансованого плану. Оцінка значущості показників по групах проводилася за критерієм Ст'юдента. Значущими вважали ті показники, у

яких рівень відмінностей становив 5%. При асиметричному розподілі використовували ранговий тест Вілкоксона. Порівняння показників, які рахувались у відсотках, здійснювали за допомогою тесту Фішера. Для аналізу зв'язку між показниками застосовували метод регресійного і кореляційного аналізів. Силу зв'язку між двома змінними визначали за допомогою лінійних кореляцій Пірсона і Спірмана. Значущими вважали ті показники, у яких рівень відмінностей становив 5%.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХНЄ ОБГОВОРЕННЯ

**Експериментальна частина роботи.** Для визначення впливу допоміжних речовин на динаміку вивільнення субстанцій з аплікаційних лікарських форм використовували: ректальні супозиторії, інтраназальний гель і буккальні полімерні плівки. Встановлено, що оптимальну швидкість вивільнення субстанції натрію нітропрусиду з аплікаційних композицій мають полімерні плівки на основі карбоксиметилцелюлози з пропіленгліколем у якості пластифікатора, що дає змогу мати в крові швидкий та пролонгований ефект, а це має більш важливе значення для клінічних умов. Так, уже через 30 хв. від початку процесу в діалізній рідині із плівок вивільнялося 50% субстанції, через 90 хв. – 94%, з гелю – 37,4% та 71%, із супозиторіїв – 15,6% та 34,5% субстанції відповідно ( $p < 0,05$ ).

При вивченні фармакокінетичних параметрів вивільнення субстанції натрію нітропрусиду з аплікаційних композицій встановлено, що полімерні плівки мають суттєві переваги перед інтраназальним гелем. Так, константа швидкості всмоктування субстанції натрію нітропрусиду з плівок становила  $1,08 \text{ хв}^{-1}$  ( $0,76 \text{ хв}^{-1}$  – для гелю); прихований час вступу – 0,60 хв. (для гелю – 2,0 хв.,  $p < 0,005$ ); період напіввсмоктування – 0,64 хв. (для гелю – 0,92 хв.,  $p < 0,01$ ); час досягнення достовірного зниження АТ під впливом плівок становив 2,82 хв. (для гелю – 3,70 хв.,  $p < 0,05$ ); площа під фармакокінетичною кривою для плівок була  $3212,6 \text{ мм}^2$  (для гелю –  $2528,8 \text{ мм}^2$ ,  $p < 0,005$ ); абсолютна біодоступність субстанції натрію нітропрусиду з плівок становила 85,1%, (для гелю – 67%,  $p < 0,05$ ).

При дослідженні динаміки вивільнення субстанції німодипіну в рецепторне середовище встановлено, що концентрація німодипіну на етапі дифузії речовини з гелю з пропіленгліколем поєднується з різким підвищенням його концентрації у середовищі розчинення і досягає максимального вмісту на 30 хв. (88-90% субстанції), далі врівноважується.

При дослідженні фармакокінетики аплікаційних лікарських форм німодипіну встановлено, що константа швидкості всмоктування субстанції при інтраназальному застосуванні майже вдвічі перевищує такий показник для таблеток. Константа швидкості елімінації субстанції німодипіну після інтраназального призначення була в 1,5 разу вище, ніж після призначення таблеток, і майже вдвічі повільніша елімінації речовини після внутрішньовенного застосування. Про швидше звільнення організму від інтраназального німодипіну свідчить і величина загального кліренсу: цей показник для гелю майже в 2,5 разу перевищував значення при внутрішньовенній інфузії німотопу. Найвищий кліренс німодипіну зареєстрований при пероральному призначенні. Максимум вмісту німодипіну в крові після

інтраназального призначення майже в 1,6 разу перевищує такий при пероральному призначенні і досягається в 1,4 разу швидше, ніж після прийому таблеток німотопу. Після внутрішньовенного болюсного введення спиртового розчину німодипіну (німотоп, „Bayer AG” ФРН) речовина повністю надходила до загального кровообігу, досягаючи максимуму вмісту в крові в 1,13 разу швидше, ніж після трансмукозного застосування гелю та у 1,6 разу швидше, ніж після введення таблеток з еквімолярною дозою субстанції німодипіну тієї ж фірми. Шляхом порівняння площі під фармакокінетичними кривими встановлено, що ступінь абсолютної біологічної доступності німодипіну у формі інтраназального гелю становила 40,3%, таблеток «німотоп» – 23,25% ( $p < 0,05$ ). Це свідчить, що гель на компонентній основі являє собою більш перспективну аплікаційну лікарську форму для подальших досліджень.

Для прогнозування впливу на АТ лікарських форм з еналаприлом будували лінії тренда за методом найменших квадратів для розрахунку коефіцієнтів детермінації, які дозволяють розрахувати величину АТ після введення лікарських форм еналаприлу малеату в будь-який момент часу (Глянц С., 1998). Для математичного моделювання впливу еналаприлату й еналаректу на АТ були використані поліноми 5 ступеня, для едніту – поліном 6 ступеня. Встановлено, що коефіцієнт детермінації ( $R^2$ ) для ректальних супозиторіїв з еналаприлом "еналарект" становив 0,9659; для офіційного розчину "еналаприлат" – 0,5776; для таблеток "едніт" – 0,933. Отримані результати добре апроксимують експериментальні дані, на що вказують високі значення коефіцієнта детермінації для еналаректу та едніту, що збігається з літературними даними (Lu S., et. al., 2009).

На підставі проведених досліджень зроблено висновок, що перспективнішими для трансмукозного аплікаційного застосування за фармакокінетичними параметрами є полімерні плівки для буккального застосування з натрію нітропрусидом (ніпруцел); інтраназальний гель з німодипіном (гель-німодипін); ректальні супозиторії з еналаприлом малеатом (еналарект).

При вивченні експериментальної фармакодинаміки ніпруцелу встановлено, що у гіпертензивних щурів при моделюванні церебральних ГК препарат проявляє достовірну гіпотензивну дію з 5 по 40 хв. на тлі адекватного збільшення кровонаповнення півкуль головного мозку. Максимум гіпотензивної дії ніпруцелу зареєстровано на 10 хв. аплікації препарату. Динаміка впливу аплікаційних препаратів на АТ сер. представлена на рис.1.

Під впливом аплікації ніпруцелу кровонаповнення судин півкуль головного мозку в інтактних нормотензивних щурів підвищується з 5 по 20 хвилину максимально на  $25,5 \pm 1,60\%$  ( $p < 0,05$ ), у гіпертензивних – на  $93,9 \pm 2,45\%$  ( $p < 0,001$ ) від вихідного рівня. У гіпертензивних щурів з оклюзією загальної сонної артерії кровонаповнення в інтактній півкулі збільшується на 84% ( $p < 0,005$ ), в ішемізованій – на 31,7% ( $p < 0,02$ ).

Отримані дані підтверджують більшу чутливість судин до дилатації під впливом натрію нітропрусиду у гіпертензивних щурів, що збігається з даними літератури (Katzung В., 2007). Діастолічний тиск наповнення лівого передсердя у гіпертензивних щурів стійко знижується при застосуванні ніпруцелу протягом 45 хвилин на 18,8% ( $p < 0,05$ ), наніпрусу - на 23,6% ( $p < 0,05$ ). ЧСС має тенденцію до

прискорення при обох шляхах введення натрію нітропрусиду на фоні максимального гіпотензивного ефекту препарату.

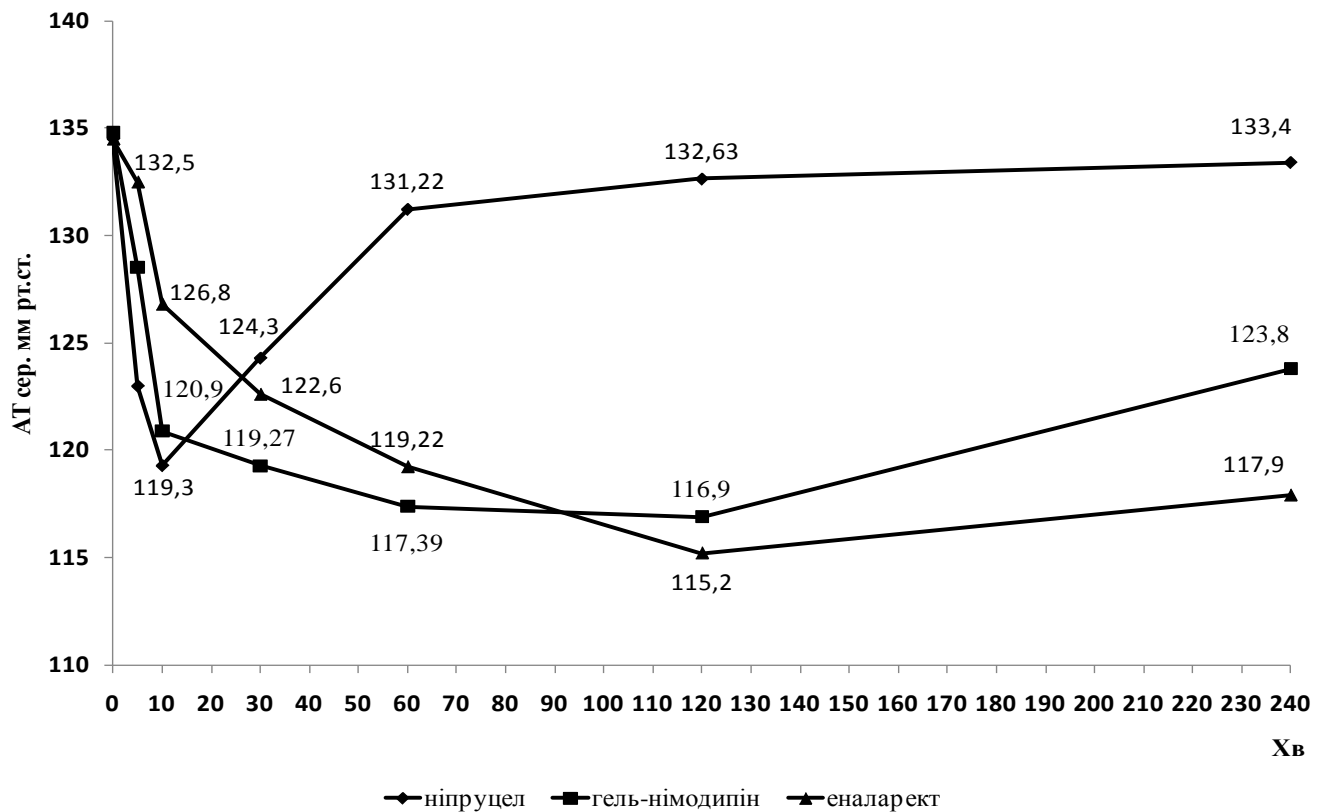


Рис. 1. Динаміка АТ сер. під впливом аплікаційних препаратів у гіпертензивних щурів

При буккальному застосуванні натрію нітропрусиду встановлені позитивні метаболічні зміни у порівнянні з плацебо: під впливом препарату гальмується приріст активності ВВ-КФК на 18 % ( $p < 0,05$ ), ЛДГ – на 21,3% ( $p < 0,05$ ), вміст лактату – на 35,2% ( $p < 0,05$ ), АТФ – на 14,3% ( $p < 0,05$ ) на тлі приросту вмісту пірувату на 34,4% ( $p < 0,02$ ).

При дослідженні впливу ніпруцелу на моделі кардіального кризу легеневої коефіцієнт у інтактних щурів без набряку легень становив  $0,750 \pm 0,03$ , у контрольних щурів після набряку легень –  $0,161$ , тоді як у піддослідних тварин, які отримували аплікації ніпруцелу –  $0,413$ , що свідчить про суттєве зменшення ознак набряку легеневої тканини ( $p < 0,005$ ).

Результати досліджень фармакодинаміки ніпруцелу дали можливість стверджувати, що препарат проявляє церебропротективну дію шляхом збільшення мозкової перфузії та поліпшення показників енергетичного обміну в мозку, що свідчить про перспективність препарату для корекції високого АТ у хворих на АГ з церебральними ГК без загрози погіршення мозкової перфузії, яка властива таблеткам клофеліну і ніфедипіну короткої дії (Дзяк Г.В. с соавт., 2009; Ardigo S., 2008).

При дослідженні фармакодинаміки гель-німодипіну встановлено, що у гіпертензивних щурів гель проявляє достовірну гіпотензивну дію з 10 хв., яка сягає максимуму на 40 хв. і триває 240 хв. (див. рис.1). Гель-німодипін підвищує кровонаповнення головного мозку в іпсілатеральній ураженій півкулі без розвитку

феномену “обкрадання”, проявляє високу церебропротективну дію при експериментальному ГК за рахунок збільшення мозкового кровообігу, поліпшення показників енергетичного обміну нервової тканини, зменшення напруженості оксидативного стресу. Діастолічний тиск у лівому передсерді знижується при внутрішньовенній інфузії німотопу на 49% від вихідного рівня ( $p < 0,01$ ), при буккальному застосуванні німодипіну тиск наповнення лівого передсердя знижується дещо менше, редукція його максимальна на 60 хв. після аплікації і досягає 26,6% від вихідного рівня ( $p < 0,02$ ).

Трансмукозне введення німодипіну значно зменшує пригнічення аеробного гліколізу за рахунок економізації процесів анаеробного гліколізу (табл.1). Так, менш виражено гальмується пентозо-фосфатний шунт, про що свідчить зменшення активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Під впливом гелю зменшується приріст активності ВВ-КФК на 24,15% ( $p < 0,05$ ), ЛДГ – на 31,8% ( $p < 0,01$ ) і гексокінази – на 37,7% ( $p < 0,02$ ), збільшується вміст АТФ на 50,2 % ( $p < 0,001$ ), глікогену – на 24% ( $p < 0,05$ ), пірувату – на 47,4% ( $p < 0,01$ ) на тлі редукції лактату на 35,5%, ( $p < 0,01$ ) по відношенню до щурів серії плацебо.

Біохімічна адаптація мозкової тканини до умов гіпертензивного пошкодження під впливом гелю-німодипіну підтверджується зменшенням морфологічних ознак ураження мозку піддослідних щурів. У тварин, які одержували гель, відзначені менші ультраструктурні зміни в тканинах головного мозку за рахунок зменшення периваскулярного набряку, кращого кровонаповнення судин, відсутності початкових геморагій, скупчення крові під м'якою мозковою оболонкою і вогнищ плазматичного просякання. Поряд з деструктивно зміненими органелами з'являлися органели з ознаками компенсаторно-приспосувальних реакцій: зареєстровано збільшення мітохондрій з множинними інвагінаціями оболонки і розрідженим матриксом, проліферуючі каналці гранулярної та гладенької ендоплазматичної сітки, збільшення кількості лізосом та мультивезикулярних тілець. Дифузна гіперплазія гліоцитів відмічена тільки у 5 з 12 особин, тоді як у тварин серії плацебо зафіксована у всіх тварин серії.

При вивченні експериментальної фармакодинаміки еналаректу встановлено, що гіпотензивна відповідь на ректальну аплікацію препарату у гіпертензивних щурів починається з 30 хв., досягає максимуму на 120 хв., поступово підвищуючись до вихідного рівня до 340 хв. (див. рис.1). Гіпотензивна реакція повільна, без зайвих коливань, що відповідає заявленим вимогам щодо аплікаційної лікарської форми еналаприлу. Після введення еналаректу гіпертензивним щурам з одностороннім ішемічним ураженням півкулі мозку кровонаповнення інтактної півкулі мозку збільшилось на 15% і на 19% – в ураженій півкулі ( $p < 0,05$ ).

На моделі кардіального ГК встановлена кардіопротективна дія еналаректу. Так, легеневий коефіцієнт у щурів серії плацебо становить  $0,148 \pm 0,011$ , у піддослідних тварин –  $0,4350 \pm 0,015$  ( $p < 0,001$ ). Вміст некротичних ділянок лівого шлуночка зменшується більш ніж вдвічі на тлі подвійного збільшення вмісту артеріол у порівнянні з контрольними тваринами, що свідчить про покращення кровопостачання міокарда. Лейкоцитарні інфільтрати практично не зустрічаються, мукоїдний набряк тканини легень значно знижується.

Встановлено, що введення еналаректу покращує вуглеводно-енергетичний

метаболізм за рахунок підвищення вмісту АТФ на 29,4% ( $p < 0,05$ ) (див.табл.1).



Таблиця 1.

## Вплив аплікаційних препаратів на енергетичний метаболізм у мозковій тканині щурів із церебральними кризами

Серії щурів по 12 у серії	КФК-ВВ ммоль/мг·хв	АТФ, мкмоль/г	Глюкозо- 6-фосфат мкмоль/г	ЛДГ ммоль/мг· хв	Лактат, мкмоль/г	Піруват, мкмоль/г	Лактат / піруват	Гексокіназа ммоль/мг· хв	Глікоген, мкмоль/г
Контроль	2,12±0,18	3,65±0,12	0,35±0,03	3,49±0,09	3,87±0,26	0,240±0,02	16,1±1,01	48,5±2,4	4,84±0,21
Оклюзія	2,68±0,14 +26% p <sub>1</sub> <0,05	2,35±0,14 - 35,6% p <sub>1</sub> <0,05	0,26±0,04 - 25,7% p <sub>1</sub> <0,05	5,32±0,16 +52,4% p <sub>1</sub> <0,05	5,92±0,44 +52% p <sub>1</sub> <0,01	0,171±0,03 -28,7% p <sub>1</sub> <0,05	34,6±1,7 +114,9% p <sub>1</sub> <0,005	39,8±2,01 -17,9% p <sub>1</sub> <0,05	3,45±0,14 -28,7% p <sub>1</sub> <0,05
Оклюзія, АГ	2,94±0,12 +38,7% p <sub>1</sub> <0,01	2,17±0,07 - 40,5% p <sub>1</sub> <0,02	0,28±0,04 - 20% P< <sub>1</sub> 0,05	6,22±0,21 +78,2% p< <sub>1</sub> 0,02	6,35±0,21 +64% p <sub>1</sub> <0,001	0,154±0,04 - 35,8% p <sub>1</sub> <0,05	41,2±2,21 +155,9% p <sub>1</sub> <0,01	31,8±2,06 -34,4% p> <sub>1</sub> 0,05	3,37±0,82 - 30,4% p< <sub>1</sub> 0,05
Оклюзія, АГ +ніпруцел	2,41±0,14 -18,0% p <sub>2</sub> <0,05	2,48±0,08 +14,3% p <sub>2</sub> <0,05	0,30±0,04 +7,1% p <sub>2</sub> >0,05	4,90±0,26 -21,3% p <sub>2</sub> <0,05	4,12±0,11 -35,2% p <sub>2</sub> <0,01	0,207±0,05 +34,4% p <sub>2</sub> <0,01	19,9±1,17 -52,7% p <sub>2</sub> <0,001	35,8±1,06 +12,5% p <sub>2</sub> >0,05	3,67±0,78 +8,9% p <sub>2</sub> >0,05
Оклюзія, АГ +гель- німодипін	2,23±0,1 -24,15% p <sub>2</sub> <0,05	3,26±0,14 +50,2% p <sub>2</sub> <0,001	0,33±0,08 +17,85% p <sub>2</sub> >0,05	4,24±0,17 -31,8% p <sub>2</sub> <0,01	4,11±0,16 -35,3% p <sub>2</sub> <0,01	0,227±0,07 +47,4% p <sub>2</sub> <0,01	18,1±1,12 - 52 % p <sub>2</sub> <0,005	43,8±3,06 +37,7% p <sub>2</sub> <0,02	4,18±0,2 6 + 24% p <sub>2</sub> <0,05
Оклюзія, АГ +еналарект	2,51±0,14 -14,7% p <sub>2</sub> <0,05	2,81±0,05 +29,4% p <sub>2</sub> <0,03	0,29±0,05 +3,8% p <sub>2</sub> >0,05	5,03±0,23 -19,2 % p <sub>2</sub> <0,05	5,22±0,14 -17,8% p <sub>2</sub> <0,02	0,195±0,07 +26,6% p <sub>2</sub> <0,02	26,8±1,12 -26% p <sub>2</sub> <0,03	38,8±2,16 +22% p <sub>2</sub> <0,05	3,68±0,3 0 +9,1% p <sub>2</sub> >0,05

Примітки: 1. p<sub>1</sub> - по відношенню до контролю, 2. p<sub>2</sub> - по відношенню до серії гіпертензивних тварин з оклюзією сонної артерії

Активність ізоензиму ВВ-КФК зменшується на 14,7% ( $p < 0,05$ ), ЛДГ – на 19,2% ( $p < 0,05$ ), активність гексокінази збільшується на 22% ( $p < 0,05$ ), вміст лактату – на 17,8% ( $p < 0,05$ ), пірувату – на 26,6% ( $p < 0,01$ ). Співвідношення лактат/піруват зменшується на 26% ( $p < 0,02$ ).

Таким чином, встановлено, що еналарект проявляє помірну антигіпертензивну й вазодилатуючу дію по відношенню до церебральних судин у гіпертензивних тварин при моделюванні церебрального гіпертензивного кризу. Експериментальна терапія еналаректом у тварин з моделлю кардіального ГК значно покращує перебіг розвитку експериментального набряку легень на тлі спонтанної АГ за рахунок редукції пост- та переднавантаження об'ємом і тиском ЛШ серця щурів, зменшення рівня гіперферментемії, притаманної резорбтивно-некротичному синдрому на тлі помірного покращення показників вуглеводно-енергетичного метаболізму.

### Клінічна частина

На клінічному етапі дослідження вивчено вплив аплікаційних лікарських форм натрію нітропрусиду, німодипіну й еналаприлу малеату на гемодинамічні, енергетичні та ендотеліальні порушення у хворих на АГ зі схильністю до розвитку неускладнених церебральних і кардіальних ГК. Ніпруцел призначався буккально у добовій дозі 30 мг/добу на 6 аплікацій. Вплив ніпруцелу на інтрацеребральний кровоток вивчали за допомогою контрастної ангіографії і порівнювали отримані дані з результатами доплерографічних досліджень. Результати ангіографічного дослідження впливу ніпруцелу на мозкову гемодинаміку представлені у табл.2.

Встановлено, що через 10 хвилин після аплікації ніпруцелу у хворих з церебральними ГК реєструється підвищення об'ємної швидкості руху крові на тлі атеросклеротичного стенозу БЦА на 34% ( $p < 0,02$ ) від вихідного рівня у 81,3% досліджених хворих. При звивистості ВСА приток крові до півкуль збільшився на 29% ( $p < 0,05$ ), хребцевих – на 20% у 90% хворих. При гіпоплазії вертебральних артерій ніпруцел збільшив об'ємну швидкість руху крові в ураженій артерії на 31% ( $p < 0,05$ ), в інтактній – на 35% ( $p < 0,02$ ) у 83,3% пацієнтів.

Отримані дані дали підставу стверджувати, що ніпруцел є високоефективним препаратом для збільшення об'ємного кровотоку півкуль головного мозку у хворих на АГ з церебральними ГК на тлі стенотичних уражень екстракраніальних артерій будь-якого генезу. Фармакологічний тест з ніпруцелом дає можливість виявити хворих з низькою функціональною спроможністю судин до збільшення притоку крові у головний мозок у зв'язку з вичерпаним запасом компенсації та визначити тактику подальшого лікування.

При аналізі показників кровообігу у БЦА у хворих на АГ з кардіальними і церебральними ГК у кризовому стані встановлено уповільнення швидкісних характеристик ЛШК у хворих з кардіальними кризами, яке було нижчим за всіма показниками, ніж у хворих з церебральними кризами.

При дослідженні впливу ніпруцелу на брахіоцефальний кровоток встановлено, що у хворих з церебральними ГК під впливом разової аплікації ніпруцелу у внутрішніх сонних і хребцевих артеріях суттєво знизилась пікова швидкість лінійного кровотоку ( $V_{max}$ ), а діастолічна ( $V_{min}$ ) – підвищилась ( $p < 0,01$ ).

## Динаміка показників мозкового кровообігу під впливом ніпруцелу за даними церебральної ангіографії

Показники	Контрольна група n = 30		Хворі на АГ зі стенозом екстрацеребральних судин					
			Атеросклероз ВСА, n=38		Патологічна звивистість ВСА, n=72		Гіпоплазія хребцевих артерій n=28	
	ВСА	ВА	ВСА	ВА	ВСА	ВА	Уражена	Інтактна
Максимальна щільність контрасту, денсит	2,35±0,06	2,18±0,09	<u>0,79±0,03</u> +32% p<0,005	<u>1,06±0,06</u> +37% p<0,002	<u>1,86±0,06</u> +27% p<0,01	<u>1,65±0,04</u> +34% p<0,005	<u>0,99±0,08</u> +26% p<0,01	<u>4,544±0,02</u> +29% p<0,02
Час надходження контрасту, с	1,75±0,06	1,97±0,06	<u>3,26±0,09</u> -29% p<0,01	<u>3,12±0,09</u> -31% p<0,02	<u>2,23±0,05</u> -31% p<0,01	<u>2,34±0,06</u> +23% p<0,05	<u>4,24±0,09</u> +32% p<0,005	<u>1,84±0,03</u> +33% p<0,05
Об'ємна швидкість руху, денс/с	1,34±0,05	1,11±0,07	<u>0,24±0,02</u> +34% p<0,02	<u>0,34±0,02</u> +33% p<0,002	<u>0,84±0,07</u> +29% p<0,05	<u>0,71±0,04</u> +20% p<0,05	<u>0,23±0,04</u> +31% p<0,05	<u>2,47±0,09</u> +35% p<0,02

Примітки : 1. У чисельнику вихідні дані, у знаменнику – різниця у відсотках у порівнянні з вихідними даними.

2. P – в порівнянні з вихідними даними

Через добу лікування на тлі значного поліпшення загально-клінічного стану хворих зареєстрована гіпотензивна дія препарату (рис.2).

У хворих з церебральними ГК на тлі сумарної асиметрії ЛШК у БЦА у межах 30-50% САТ знизився на 15,5% ( $p<0,05$ ), ДАТ – на 12,9% ( $p<0,05$ ), при асиметрії 51-70% – на 18,6% і 19,3% ( $p<0,05$ ), при асиметрії понад 71% – на 25,8% і 24,9% ( $p<0,02$ ) відповідно. Зниження АТсер. не перевищувало рекомендованого цільового рівня (до 30% від кризового рівня). Зафіксована залежність гіпотензивної відповіді на ніпруцел від тяжкості асиметрії лінійного кровотоку в екстракраніальних судинах: ефективність гіпотензивної дії препарату збільшувалася паралельно зі ступенем підвищення сумарної асиметрії ЛШК у БЦА ( $r= 0,56$ ;  $p<0,05$ ).

В результаті двотижневої монотерапії ніпруцелом офісний САТ знизився у хворих I-ої підгрупи на 25,5%, II-ої – на 26,9%, III-ої – на 33,1% ( $p<0,05$  для всіх підгруп). ДАТ знизився на 25,9% ( $p<0,05$ ), 30,0% ( $p<0,02$ ) і 33,4% ( $p<0,01$ ) відповідно. Зниження АТ до цільового рівня було досягнуто у 70 пацієнтів, що становило 63,1%. Коефіцієнт кореляції залежності гіпотензивної реакції від суми асиметрії ЛШК у БЦА становив 0,58 ( $p<0,05$ ).

Під впливом ніпруцелу через добу лікування ТАВ у ВСА знизилась у хворих I-ої підгрупи на 24,7%, II-ої – на 35,4%, III-ої – на 11,3%. У вертебральних артеріях відзначалось її сповільнення у I-й підгрупі на 15,4%, у II-й – на 22,1%, у III-й – на 25,4% ( $p<0,05$  для всіх підгруп) (див.рис.2). Відмічалася нормалізація індексів  $R_i$  та  $P_i$ , характерних для перебудови турбулентного типу кровообігу у ламінарний.

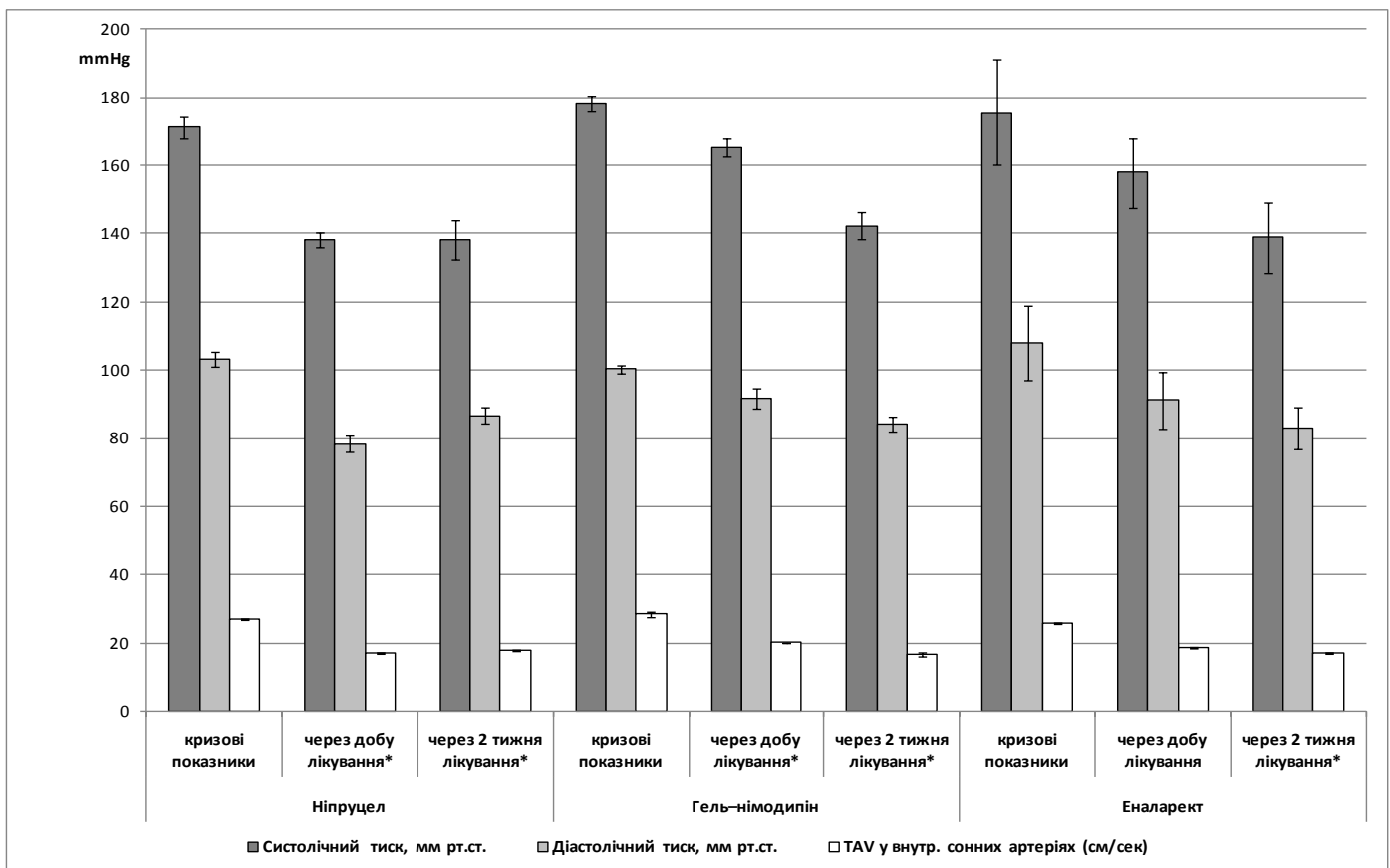


Рис. 2. Вплив аплікаційних препаратів на артеріальний тиск і швидкість кровотоку у внутрішніх сонних артеріях у хворих з неускладненими церебральними кризами

Примітка. Наведені показники у динаміці лікування є достовірними ( $p<0,05$ )

При дослідженні впливу ніпруцелу на АТ у хворих з кардіальними кризами встановлено (рис. 3), що через добу лікування у хворих з ІММЛШ до 125 г/м<sup>2</sup> САТ знижується на 14,7% (p<0,05), ДАТ – на 16,8% (p<0,05); з ІММЛШ до 140 г/м<sup>2</sup> – на 12% (p<0,05) і 13,9% (p<0,05) відповідно; з ІММЛШ у межах 141-160 г/м<sup>2</sup> САТ знижується на 12% (p<0,05), ДАТ демонструє тенденцію до редукції на 9,7%; з ІММЛШ понад 161г/м<sup>2</sup> САТ зменшується на 13% (p<0,05), ДАТ лише виказує тенденцію до зниження на 7,7%.

Встановлено, що у хворих на АГ з кардіальними ГК гіпотензивна відповідь на аплікації препарату обернено пропорційно залежить від маси міокарда ЛШ (r= – 0,43; p<0,05) для САТ й (r= – 0,54; p<0,05) – для ДАТ.

Після 2-тижневої монотерапії САТ знижується у хворих з ІММЛШ до 140 г/м<sup>2</sup> на 27% (p<0,01), з ІММЛШ до 160 г/м<sup>2</sup> – на 20% (p<0,05), з ІММЛШ понад 160г/м<sup>2</sup> – на 16,7% (p<0,05). Редукція ДАТ у хворих з ІММЛШ до 140г/м<sup>2</sup> сягає 18,4% (p<0,05), з ІММЛШ до 160 г/м<sup>2</sup> – 15% (p<0,05), з ІММЛШ понад 161г/м<sup>2</sup> – 12,5% (p<0,05).

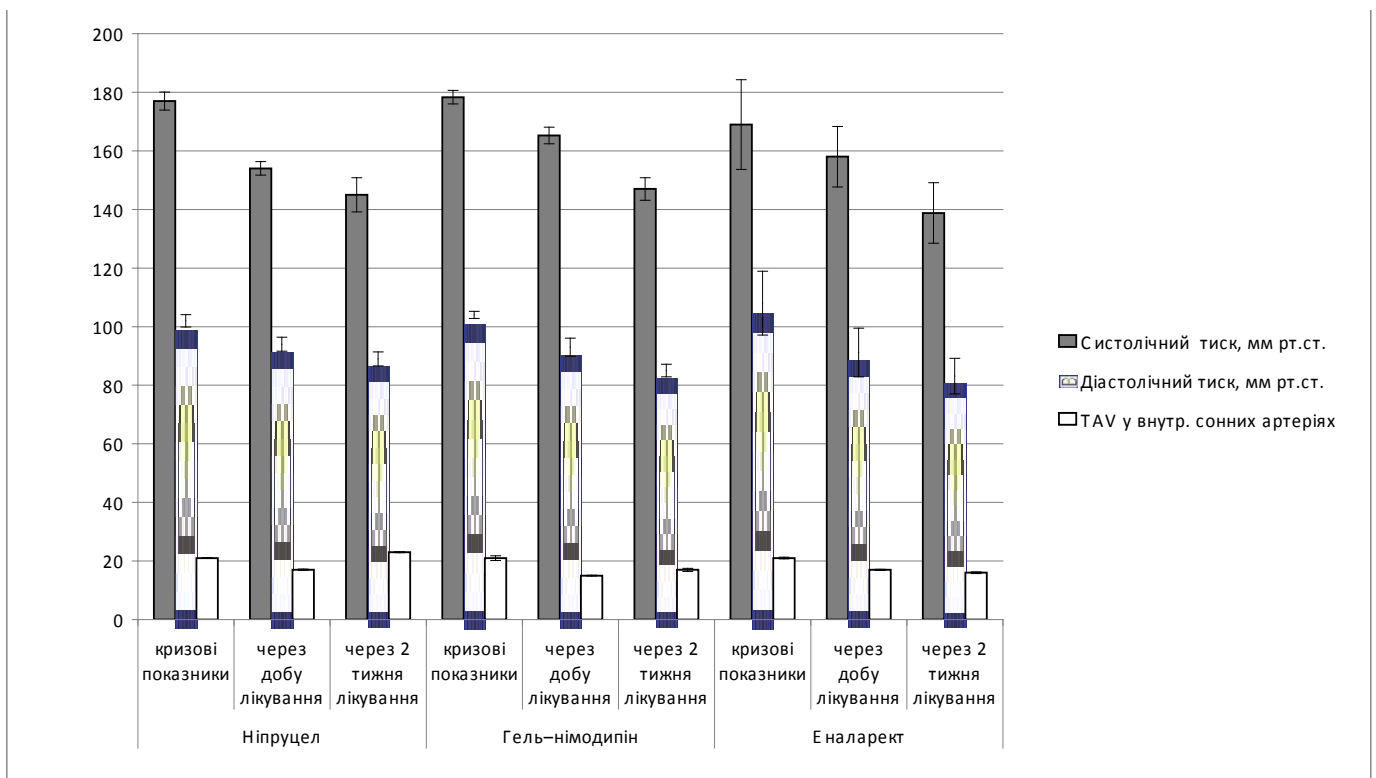


Рис. 3. Вплив аплікаційних препаратів на артеріальний тиск і швидкість кровотоку у внутрішніх сонних артеріях у хворих з неускладненими кардіальними кризами  
Примітка. Наведені показники у динаміці лікування є достовірними (p<0,05)

На підставі отриманих даних констатовано, що у хворих з кардіальними ГК гіпотензивна відповідь на аплікацію ніпруцелу залежить від ІММЛШ: у хворих з ІММЛШ понад 160г/м<sup>2</sup> ефективність монотерапії ніпруцелом дещо погіршується. Після доби терапії ніпруцелом усереднена швидкість кровотоку по брахіоцефальних судинах (TAV) знизилась на 9,04%-20% на тлі суттєвішого прискорення діастолічної швидкості кровотоку (V<sub>min</sub>) на 29,6-254% у всіх артеріях, що досліджувались. Показники ламінарності току крові (R, P, G)

нормалізувались. Нормалізація швидкісних і ламінарних показників току крові була суттєвішою у хворих з ІММЛШ понад 160г/м<sup>2</sup>. Після двотижневої терапії спостерігалась подальша нормалізація кровотоку у БЦА, яка практично дорівнювала показникам контролю.

У кризовому стані встановлено, що у хворих обох груп зафіксована наявність вираженої діастолічної дисфункції міокарда (ДДЛШ), яка складалась з уповільнення швидкості току крові у ранній період наповнення ЛШ на 34,3%, прискорення передсердної фази діастолі на 17,6%, скорочення часу уповільнення раннього діастолічного наповнення ЛШ (ДессТ) на 15,5%, зниження співвідношення Е/А до  $1,10 \pm 0,03$  при церебральних кризах і до  $1,12 \pm 0,03$  – при кардіальних (контроль –  $1,22 \pm 0,02$ ).

При дослідженні впливу ніпруцелу на трансмітральний кровоток (ТМК) встановлено, що у пацієнтів обох клінічних груп динаміка швидкісних показників у процесі лікування супроводжується скороченням обох фаз діастолі. У групі хворих з кардіальними ГК фаза прискорення (АссТ) знижується на 14,4% ( $p < 0,01$ ), у хворих з церебральними кризами – на 10,2% ( $p < 0,01$ ). Час уповільнення (ДессТ) зменшується на 18,3% ( $p < 0,01$ ) у хворих II-ої групи і на 17,8% ( $p < 0,05$ ) – I-ої клінічної групи. Тривалість періоду Е наповнення лівого передсердя скорочується на 17,6% при церебральних ГК і на 15,3% – при кардіальних ( $p < 0,01$ ).

Таким чином встановлено, що у хворих обох груп під впливом ніпруцелу відзначається поліпшення ТМК у діастолу, що виявляється збільшенням співвідношення Е/А та нормалізацією швидкості кровотоку в обидві фази діастолі і зменшенням відсотка внеску систолі передсердя у загальне наповнення ЛШ. Встановлена суттєва різниця в ефективності ніпруцелу у хворих з кардіальними і церебральним неускладненими кризами. Так, у пацієнтів з кардіальними ГК під впливом ніпруцелу динаміка ТМК була значно кращою, ніж у пацієнтів з церебральними кризами.

При дослідженні впливу ніпруцелу на показники ниркового кровотоку встановлено, що через добу лікування відмічається тенденція до підвищення сумарного ниркового кровообігу на 5,6% у хворих з церебральними ГК, котрий збільшується на 36,4 % ( $p < 0,01$ ) у пацієнтів з кардіальними ГК. Через 2 тижні терапії ніпруцелом у хворих з церебральними ГК приріст сумарного ниркового об'ємного кровообігу становить 22% ( $p < 0,01$ ), з кардіальними кризами – 41,5% ( $p < 0,005$ ). Максимальне розширення ниркових артерій під впливом ніпруцелу спостерігається при кардіальних кризах з «гіпертензивним серцем» з ІММЛШ понад 160г/м<sup>2</sup>, що є доцільним з патогенетичної точки зору.

При вивченні стану енергетичного метаболізму встановлено, що у хворих обох груп у кризовому стані мають місце порушення функцій мембран клітин, що підтверджується активацією ізоензиму ВВ-КФК, нижчим вмістом субстратів енергетичних шляхів метаболізму – АТФ та пірувату, який поєднується з високим рівнем АДФ, АМФ і лактату у порівнянні з контролем.

Застосування ніпруцелу для корекції порушень енергетичного метаболізму вело до поліпшення вуглеводно-енергетичного забезпечення клітин, що підтверджувалось зниженням у крові активності ізоензиму ВВ-КФК і вмісту лактату на тлі збільшення вмісту АТФ та пірувату, як через добу після аплікацій ніпруцелу, так і впродовж двотижневої монотерапії.

Вплив ніпруцелу на процеси пероксидації проявився істотним зниженням у крові й еритроцитах вмісту дієнових кон'югатів на тлі стабільної активації глутатіонредуктази. Звертає на себе увагу значне зниження процесів пероксидації ліпідів у плазмі й еритроцитах у хворих з кардіальними кризами під впливом 2-тижневого лікування ніпруцелом, чого не виявлено у хворих з церебральними кризами, що, вочевидь, пов'язано з розходженнями в механізмах, які підтримують АТ на високому рівні при обох клінічних варіантах гіпертензивних кризів.

Дослідження впливу гель-німодипіну на гемодинаміку, енергетичний метаболізм, оксидативний стрес та ендотеліальну дисфункцію проводили у порівнянні з таблетками німотоп. Після 2-тижневої терапії гель-німодипіном більшість хворих (85,4%) відмічали суттєве покращення самопочуття: частота скарг на головний біль зменшилась до кінця 2-го тижня з  $83,8 \pm 6,3\%$  до  $11,4 \pm 2,3\%$ , на запаморочення – з  $74,5 \pm 6,6\%$  до  $4,8 \pm 1,0\%$  ( $p < 0,001$ ), кардіалгія – з  $54,5 \pm 6,8\%$  до  $7,6 \pm 0,6\%$  ( $p < 0,0001$ ).

При проведенні фармакологічного тесту з німотопом у хворих з церебральними ГК через годину після вживання 60 мг препарату САТ виявляє лише тенденцію до редукції на 4,61%, тоді як при застосуванні гель-німодипіну – знижується на 7,27% ( $p < 0,05$ ). ДАТ через годину знижується практично однаково під впливом гелю і таблеток (на 9,3% і 9,5% відповідно;  $p < 0,05$ ). Максимальне зниження ДАТ спостерігалось через  $224,0 \pm 6,15$  хв. Редукція ДАТ прямо залежить від суми асиметрії ЛШК у БЦА: на 6,4% знижується ДАТ у хворих з асиметрією ЛШК у БЦА у межах 30-50%; на 9,22% – з асиметрією 50-70% і на 10,73% – з асиметрією понад 71% ( $p < 0,05$ ). Динаміка редукції АТсер. під впливом німотопу виявила лише тенденцію до зниження, тоді як при застосуванні гелю зареєстровано його зниження на 12,3% ( $p < 0,05$ ) (див. рис.2). Максимальне зниження САТ зафіксовано через  $248,56 \pm 9,11$  хв. і становило у пацієнтів I-ї підгрупи 7,22% ( $p < 0,05$ ), II-ої – 9,38% ( $p < 0,05$ ), III-ої – 9,97% ( $p < 0,05$ ) від кризового рівня. Тривалість гіпотензивного ефекту становила в середньому  $7,28 \pm 0,94$  години у 78% обстежених. Після двотижневої монотерапії гель-німодипіном САТ знизився на 13,9% ( $p < 0,05$ ), ДАТ – на 12,8% ( $p < 0,05$ ), що не перевищувало цільового стратегічного рівня для хворих на АГ з церебральними гіпертензивними кризами.

Таким чином, встановлено, що гель-німодипін при інтраназальному застосуванні ефективніше, ніж німотоп, знижує офісний САТ, ДАТ та АТсер. з 60-ї хвилини аплікації до рівня, рекомендованого провідними кардіологами та неврологами при церебральних ГК (Коваленко В.М., Дзяк Г.В., Книшов Г.В., 2004; Люсов В.А., Харченко В.И. с соавт., 2008; Ardigo S., et.al., 2008). У геля, порівняно з таблетками, відзначається швидший і суттєвіший гіпотензивний ефект.

При аналізі результатів добового моніторингування АТ (ДМАТ) слід відмітити, що під впливом монотерапії гель-німодипіном у хворих з церебральними кризами спостерігалася нормалізація добового індексу для САТ і ДАТ у порівнянні з вихідними даними (табл. 3). Індекс площини для САТ знижувався у хворих I-ої підгрупи в 4,32 разу, II-ої – в 10,25 разу, III-ої – в 25,52 разу ( $p < 0,001$ ). Індекс площини для ДАТ зменшувався в 1,9 разу, II-ої – в 3,37 разу, III-ої – в 6,66 разу ( $p < 0,001$ ) відповідно. Індекс нестабільності дії (ІНД) при монотерапії гелем значно покращувався у хворих із суттєвою асиметрією ЛШК у ВСА.

Таблиця 3

## Динаміка показників АТ за даними добового моніторингу у процесі терапії аплікаційними препаратами

Групи хворих		Артеріальний тиск, мм рт.ст.								
		САТ	ДАТ	Добовий індекс, %		Часовий індекс, %		Індекс площини		ІНД
				САТ	ДАТ	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ	
ніпруцел (n=37)	1	168,97±3,4	94,22±2,4	18,5±1,1	9,33±0,23	98,8±2,33	37,4±1,07	795,5±21,5	121,4±1,7	0,31±0,03
	2	142,5±6,31 -15,70% p <sub>1-2</sub> <0,05	72,11±2,24 -23,5 p <sub>1-2</sub> <0,01	12,3±0,20 -33,50% p <sub>1-2</sub> <0,001	13,41±0,98 43,70% p <sub>1-2</sub> <0,001	27,1±1,41 -72,60% p <sub>1-2</sub> <0,001	10,7±1,11 -71,40% p <sub>1-2</sub> <0,001	184,1±11,6 -97,30% p <sub>1-2</sub> <0,0001	63,5±2,59 -47,70% p <sub>1-2</sub> <0,001	0,21±0,04 -32,3% p <sub>1-2</sub> <0,001
гель-німодипін (n=37)	1	177,3±4,54	84,56±2,10	5,13±0,08	4,32±0,14	100±9,01	41,7±8,8	895,3±20,1	36,16±3,5	0,30±0,05
	2	129,0±5,17 -27,30% p <sub>1-2</sub> <0,01	71,52±6,89 -15,50% p <sub>1-2</sub> <0,05	10,4±0,81 102,70% p <sub>1-2</sub> <0,0001	11,9±1,07 175,50% p <sub>1-2</sub> <0,001	22,2±0,80 -22,20% p <sub>1-2</sub> <0,01	8,32±0,09 -37,47% p <sub>1-2</sub> <0,01	87,3±1,6 -89,10% p <sub>1-2</sub> <0,0001	10,7±0,12 -71,50% p <sub>1-2</sub> <0,0001	0,22±0,03 -29% p <sub>1-2</sub> <0,01
Еналарект (n=37)	1	179,1±2,71	80,73±2,6	3,23±0,03	2,5±0,10	100±8,70	40,5±0,93	914,1±18,74	30,3±1,11	0,34±0,04
	2	123,3±6,63 -31,20% p <sub>1-2</sub> <0,001	70,24±1,11 -12,40% p <sub>1-2</sub> <0,05	10,7±0,54 231% p <sub>1-2</sub> <0,0001	12,4±0,95 394% p <sub>1-2</sub> <0,0001	14,37±0,3 -89,60% p <sub>1-2</sub> <0,001	6,51±0,0 -84% p <sub>1-2</sub> <0,001	35,8±2,3 -96,10% p <sub>1-2</sub> <0,0001	4,54±0,30 -85% p <sub>1-2</sub> <0,001	0,18±0,01 -52,94% p <sub>1-2</sub> <0,001

Примітка. 1 – до лікування. 2 – через 2 тижні лікування



Антигіпертензивна дія гель-німодипіну у хворих з церебральними ГК прямо залежить від суми асиметрії ЛШК у БЦА ( $r=0,71$ ;  $p<0,005$ ). При порівняльному вивченні впливу гель-німодипіну та німотопу на ЛШК у БЦА у хворих з церебральними ГК через годину після аплікації встановлено зниження пікової швидкості  $V_{\max}$  у сонних артеріях, а у вертебральних – тенденцію до її редукції (див. рис.2). Німотоп через годину після вживання практично не впливає на ЛШК, що, вірогідно, пов'язано з більш повільною абсорбцією субстанції німодипіну у кишкового каналі та феноменом “першого проходження” через печінку, де німодипін зазнає біотрансформації з частковою втратою фармакологічної активності (Гилман А. Г., 2006).

На підставі даних дослідження можна стверджувати, що нормалізація показників лінійного кровотоку під впливом гель-німодипіну характерна для перебудови турбулентного типу кровотоку в ламінарний: при прискоренні відзначається його сповільнення, а при сповільненні – прискорення до нормальних значень (Микитин В.М. і співавт.,2008). Різноспрямованість дії німодипіну по відношенню до ЛШК у БЦА є наслідком нормалізації АГ і відображає зменшення дисфункції ендотелію магістральних артерій під впливом препарату.

При вивченні стану центральної гемодинаміки після добового лікування німодипіном в обох лікарських формах встановлено зниження загального опору резистивних артерій на 14,1% ( $p<0,05$ ) у пацієнтів, котрі приймали німотоп, і на 19,24% ( $p<0,02$ ) - під впливом гель-німодипіну. Через 2 тижні монотерапії відмічалось зниження ІММЛШ на 11% ( $p<0,05$ ) у хворих, які отримували німотоп, і на 12,1% ( $p<0,05$ ) – у групі, що лікувалася гелем. Під впливом курсової терапії гель-німодипіном зменшувались прояви ДДЛШ, що підтверджувалося нормалізацією усіх показників ТМК.

Результати порівняльного дослідження впливу гель-німодипіну і німотопу на ендотеліальну дисфункцію у хворих з кардіальними і церебральними кризами дали підстави вважати, що лікування гелем збільшує діаметр артерій при обох типах кризів як у кризовому стані, так і після двотижневої терапії. Під впливом гелю відбувається дилатація кубітальної артерії: через добу зафіксовано нормальну вазодилатацію при проведенні тесту з гіперемією, що було б маловірогідним при стійкій дисфункції ендотелію. Звертає на себе увагу той факт, що швидкісні показники току крові не відповідають величині зсуву напруги ( $t$ ), а це вказує на наявність ендотеліальної дисфункції (Гельцер Б.И. с соавт., 2004; Sagach V., Vondarenko A. et.al., 2006). При проведенні тесту з реактивною гіперемією у хворих обох груп у кризовому стані встановлено значне зниження “відгуку” на вазоконстрикцію, індуковану гіперемією. У процесі двотижневої монотерапії гель-німодипіном здатність до вазодилатації під впливом тесту з гіперемією збільшувалась у хворих в обох групах. Абсолютний приріст ступеня індукованої вазодилатації зафіксовано через добу після застосування препарату, далі ця здатність дещо знижувалась. Цей феномен можна пояснити розвитком тахіфілаксії, властивої деяким судинно-активним препаратам (Гилман А.Г.,2006).

На підставі результатів дослідження зроблено висновок, що інтраназальне застосування гель-німодипіну ефективно зменшує прояви ендотеліальної дисфункції у хворих на АГ з неускладненими церебральними і кардіальними ГК. Не

встановлено суттєвих відмінностей впливу гель-німодипіну, у порівнянні з німотопом, на ендотеліальну дисфункцію у досліджених хворих.

У кризовому стані у хворих з церебральними ГК відзначалося зменшення сумарної перфузії нирок на 21,6% по відношенню до контролю і зареєстровано високу кореляцію сумарної асиметрії ЛШК у БЦА з асиметрією ЛШК у ниркових артеріях ( $r=0,79$ ,  $p<0,005$ ). Під впливом гель-німодипіну через добу лікування відмічалось збільшення об'ємного ниркового кровотоку при церебральних ГК на 35,8 %, через 2 тижні – на 39% , за рахунок збільшення діаметра ниркових артерій на 19,5%. Встановлено обернено-пропорційний зв'язок збільшення ниркового кровообігу з асиметрією кровообігу по брахіоцефальних артеріях (зворотній зв'язок  $r= - 0,83$ ,  $p<0,001$ ).

При дослідженні впливу гель-німодипіну на енергетичний метаболізм та оксидативний стрес у хворих на АГ із церебральними і кардіальними ГК встановлено, що гель покращує енергетичне забезпечення клітин при обох типах кризів. Останнє підтверджується зниженням активності ізоензиму ВВ-КФК і вмісту лактату у крові на тлі збільшення вмісту АТФ і пірувату. Цей ефект зафіксовано як через годину після інтраназальної аплікації гелю, так і протягом двотижневої монотерапії. Нормалізуючий вплив інтраназального гель-німодипіну на процеси пероксидації ліпідів підтверджується зниженням вмісту дієнових кон'югатів на тлі суттєвої активації глутатіонредуктази. Звертає на себе увагу значне зниження вмісту лактату у плазмі хворих з кардіальними кризами під впливом лікування, що пов'язано з особливостями енергетичного метаболізму міокарда (Salvey A.,2006).

При дослідженні впливу гелю через добу лікування на персистенцію маркерів ендотеліальної дисфункції встановлено зниження активності калікреїну: при сумарній асиметрії ЛШК у межах 30-50% на 50% ( $p<0,005$ ), 50-70% – на 47,5% ( $p<0,005$ ), понад 71% – на 20,7% ( $p<0,05$ ). Через добу лікування спостерігалось підвищення активності а-2-макроглобуліну і кінінази-І у всіх підгрупах хворих з церебральними кризами. Редукція рівня брадикініну у хворих І-ої підгрупи становила 27,8% ( $p<0,05$ ), II-ої – 34,1% ( $p<0,01$ ), III-ої – 60,5% ( $p<0,005$ ), IV-ої – 62,3% ( $p <0,005$ ) на тлі зростання вмісту кініногену у всіх хворих ( $p<0,05$ ). Під впливом гель-німодипіну у хворих з церебральними ГК зафіксовано зниження активності трипсину, на відміну від сумарної протеолітичної активності. При кардіальних ГК під впливом гелю не встановлено зниження сумарної активності кінінової системи крові, тоді як активність трипсину зменшувалась на 11,1% ( $p<0,05$ ).

Таким чином, встановлено, що у динаміці лікування гель-німодипіном у хворих з кардіальними ГК, на відміну від хворих з церебральними кризами, сумарна активність системи фактора Хагемана практично не зменшувалась.

При дослідженні впливу гель-німодипіну на реологічні показники крові не відмічалось зниження агрегації тромбоцитів та часу досягнення максимальної агрегації тромбоцитів у хворих з церебральними і кардіальними ГК. Встановлена лише редукція вмісту фібриногену у хворих обох клінічних груп ( $p <0,05$ ).

Для вивчення впливу супозиторіїв з еналаприлом (50 мг/добу) на гемодинаміку, енергетичний метаболізм та нейрогуморальні порушення проводили порівняльне дослідження у хворих з неускладненими церебральними ГК у кризовому стані,

через 24 години, 2 та 12 тижнів монотерапії (референтний препарат „едніт”) у еквівалентних дозах.

Встановлено, що через добу лікування обидва препарати демонструють тенденцію до редукції офісного САТ і ДАТ у хворих з церебральними ГК. Через 2 тижні лікування еналаректом цільовий рівень АТ було зафіксовано у 74,8% хворих, у 17,2% хворих САТ знижувався на 10 мм рт.ст. і ДАТ – на 5 мм рт. ст. У 18,0% хворих з церебральними кризами монотерапія еднітом була незадовільною. Темп зниження САТ і ДАТ статистично не розрізнявся в обох групах. У всіх хворих, які позитивно реагують на монотерапію еналаректом, нормалізація АТ була досягнута на першому тижні лікування. Коефіцієнт Т/Р для едніту дорівнює 70%, для еналаректу – 77%.

Таким чином, порівняльне дослідження динаміки офісного АТ при монотерапії еналаректом та еднітом дає підстави вважати, що еналарект є ефективним антигіпертензивним засобом при двотижневій монотерапії у хворих на АГ високого ступеня ризику з церебральними і кардіальними ГК.

Через 8 тижнів терапії еналаректом спостерігається вірогідне зменшення ТЗС, ТМШП і КДР ЛШ, що веде до зменшення ІММЛШ. Зменшення ІММЛШ відзначене у всіх хворих з кардіальними кризами, тоді як нормалізації геометрії ЛШ практично не спостерігається. Зменшення ІММЛШ відбувалося за рахунок зменшення як товщини задньої стінки ЛШ ( $r=0,48$ ,  $p<0,001$ ), так і КДР ЛШ ( $r=0,73$ ,  $p<0,001$ ). Порівняльний аналіз не виявив розходжень у динаміці редукції ІММЛШ у хворих із концентричною й ексцентричною ГЛШ. Залежності динаміки ІММЛШ від змін АТ і параметрів ДМАТ на тлі лікування еналаректом як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з гідрохлортіазидом, не встановлено.

Після 12-тижневої монотерапії еналаректом цільовий рівень АТ був досягнутий у 75,7% хворих, а еднітом - у 69,9%, що збігається з літературними даними (Сіренко Ю.М., 2006). Нормалізація АТ була досягнута на 4-му тижні лікування еднітом і на 2-му – еналаректом. За 12 тижнів лікування “втрату” антигіпертензивного ефекту відзначали у 14 хворих, з них на тлі еналаректу – у 4 хворих; едніту – у 7 хворих і комбінації еналаректу та гіпотіазиду – у 3 пацієнтів. Статистично значущої зміни ЧСС за весь час терапії не відзначалось. Біохімічні показники крові (калій, кальцій, натрій, глюкоза, трансферази, білірубін, сечовина, креатинін, тригліцериди, ліпідограма) на тлі лікування еналаректом і еднітом не змінювалися.

Через добу після лікування супозиторіями з еналаприлом спостерігається тенденція до прискорення  $V_{min}$  у ВСА на тлі зниження пікової ЛШК ( $p<0,05$ ). У вертебральних артеріях зареєстровано підвищення  $V_{min}$ , більший приріст якої спостерігається у хворих з критичною асиметрією ЛШК у хребцевих артеріях. Динаміка змін  $V_{max}$  мала протилежну спрямованість: відмічалось її зниження ( $p<0,05$ ). Після 2-тижневої монотерапії еналаректом  $V_{min}$  підвищується у хворих I-ої підгрупи у всіх артеріях до контрольних величин, у хворих II-ої підгрупи  $V_{min}$  достовірно збільшувалася лише у вертебральній артерії, тоді як у ВСА прискорення діастолічної ЛШК не зареєстровано.  $V_{max}$  достовірно знижувалася у всіх судинах при асиметрії кровотоку до 70%, тоді як у хворих з асиметрією понад 71 % динаміки не встановлено, що, вочевидь, пов'язано зі зменшенням діаметра ремодульованих БЦА. Динаміка гемодинамічних змін під впливом еналаректу

впродовж 24 годин відповідає подальшим змінам церебрального кровотоку при курсовій (2 тижні) і довготривалій терапії (12 тижнів).

Завершуючи аналіз динаміки показників ЛШК у контралатеральних БЦА у хворих I-ої клінічної групи під впливом еналаректу та едніту, можна зробити висновок, що при наявності сумарної асиметрії ЛШК у контралатеральних артеріях понад 71% еналаприл в обох лікарських формах не впливає на швидкісні показники кровотоку у цих артеріях. При цьому суттєво знижується темп нормалізації АТ і загальна ефективність монотерапії еднітом та еналаректом.

При вивченні впливу еналаприлу на функціонально-структурні показники центральної гемодинаміки у хворих на АГ з церебральними ГК через добу лікування встановлено зниження загального периферичного опору судин на 16,3% ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів, які отримували едніт, і на 16,4% ( $p < 0,05$ ) у хворих, лікованих еналаректом. Під впливом еналаректу відмічений значний регрес діастолічної дисфункції ЛШ за рахунок редукції швидкості кровотоку у ранню фазу наповнення ЛШ на 19,9% ( $p < 0,02$ ) та зниження швидкості кровотоку в систолу передсердя на 9,5% ( $p < 0,05$ ). Спостерігалось збільшення співвідношення Е/А на 35,2% ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів, які отримували еналарект, і на 33,3% ( $p < 0,05$ ) у групі, що лікувалася еднітом. ДессТ зменшувався на 38,7% ( $p < 0,01$ ) після лікування супозиторіями і на 31,5% ( $p < 0,01$ ) – після монотерапії еднітом. IVRT скорочувався на 31,4% ( $p < 0,001$ ) та на 25% ( $p < 0,01$ ) відповідно. Отримані дані свідчать про позитивний вплив добової монотерапії еналаректом та еднітом на ТМК при трансмукозному застосуванні у хворих на АГ з церебральними ГК. Через 12 тижнів терапії еналаректом встановлено зниження ІММЛШ при церебральних ГК на 12,3% і на 13,8% ( $p < 0,05$  – при кардіальних). При кардіальних ГК відзначалася суттєвіша позитивна динаміка покращення діастолічної функції міокарда ЛШ під впливом еналаректу й едніту.

Таким чином, встановлено, що еналаприл при ректальному застосуванні у хворих на АГ з церебральним типом кризів ефективно та рівномірно знижує САТ і ДАТ при монотерапії. Практично у всіх хворих, які позитивно реагували на монотерапію еналаприлом, нормалізація АТ була досягнута на першому тижні лікування. До кінця 2 тижня лікування у 80% хворих відзначалося поліпшення якості життя: покращувалось самопочуття в порівнянні з терапією, яку вони отримували раніше, припинявся головний біль, запаморочення, підвищувалася працездатність, нормалізувався сон. Еналарект сприяв нормалізації добової варіабельності САТ і ДАТ. Виражена асиметрія кровотоку у контралатеральних брахіоцефальних артеріях є предиктором меншої ефективності еналаприлу у даного контингенту хворих.

Враховуючи дані літератури про регрес процесів ремоделювання резистивних судин у хворих з АГ під впливом еналаприлу (Кательницькая Л.И., Хаишева К.А., 2006), досліджено вплив монотерапії еналаректом на дисфункцію ендотелію у кубітальній артерії у хворих на АГ з неускладненими ГК. Встановлено збільшення діаметра артерії як через добу, так і через 12-тижнів монотерапії еналаприлом в обох лікарських формах. Індукована вазодилатація реєструвалася у хворих обох підгруп вже через добу лікування ( $p < 0,05$ ). Абсолютний приріст індукованої вазодилатації зафіксовано при першому застосуванні препарату, далі ця здатність

дещо зменшувалась. Цей ефект не залежав від лікарської форми еналаприлу і був зафіксований у хворих обох груп. Наведені дані демонструють позитивний вплив терапії еналаприлом у ректальній лікарській формі на функцію ендотелію у хворих з церебральними і кардіальними ГК.

Через добу лікування еналаректом відмічається дилатація ниркових артерій з тенденцією до вирівнювання асиметрії ЛШК. Під впливом добової терапії діаметр ниркових артерій збільшувався на 23,9-17,7%, через 14 діб – на 29,4-21,8 % ( $p < 0,05$ ), підвищувалась і середня швидкість об'ємного кровотоку ( $p < 0,05$ ). Двотижнева терапія еналаректом сприяла нівелюванню асиметрії ЛШК на тлі збільшення об'ємної швидкості кровотоку по ниркових артеріях у хворих з церебральними ГК на 22,4% ( $p < 0,05$ ), з кардіальними – на 21,4% ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, встановлено, що при однодобовій та двотижневій монотерапії еналаректом ниркова перфузія у хворих на АГ з церебральними і кардіальними ГК збільшувалась за рахунок дилатації ниркових артерій і приросту об'ємного кровопостачання нирок, яке супроводжувалося зменшенням сумарної асиметрії ЛШК у контралатеральних ниркових артеріях.

Після двотижневої монотерапії еналаректом відзначалося зниження активності ізоензиму МВ-КФК у хворих з церебральними ГК на 13,0% ( $p < 0,05$ ), з кардіальними – на 17% ( $p < 0,05$ ). Активність ізоензиму ВВ-КФК зменшилась на 13% лише у хворих з церебральними кризами. Підвищення вмісту АТФ в еритроцитах спостерігалось у пацієнтів з церебральними ГК на 28,1% ( $p < 0,05$ ) і кардіальними – на 9,5% ( $p < 0,05$ ). Під впливом еналаректу вміст лактату в плазмі крові знизився на 13,7% ( $p < 0,05$ ) при церебральних і на 24,3% ( $p < 0,05$ ) – при кардіальних кризах. Концентрація пірувату збільшилась під впливом еналаректу лише у хворих з церебральними ГК.

При дослідженні вмісту калікреїну та вільних кінінів у сечі встановлено, що у хворих з церебральними і кардіальними ГК добова екскреція калікреїну та вільних кінінів не залежить від сумарної асиметрії ЛШК у БЦА і типу ремодуляції міокарда ЛШ, а має пряму залежність від гіпертензивного стажу ( $r = 0,78$ ;  $p < 0,005$ ).

В результаті лікування еналаректом хворих на АГ з церебральними ГК встановлено зменшення активності фактора Хагемана за всіма показниками, за виключенням сумарної протеолітичної активності крові, активність якої зростала в міру посилення тяжкості порушення кровообігу у БЦА. Високий рівень активності системи фактора Хагемана у хворих на АГ з гемодинамічною ремодуляцією БЦА під час церебральних ГК пояснюється, можливо, втягненням у процеси активації всіх його факторів, зокрема, протеолітичних ферментів. Дослідження показників системи фактора Хагемана у крові хворих з церебральними ГК й асиметрією ЛШК у БЦА показало суттєву активацію кініноутворення на тлі зниження швидкості руйнування брадикініну, яка була прямо-пропорційною тяжкості асиметрії ЛШК у БЦА ( $r = 0,56$ ;  $p < 0,05$ ).

Враховуючи дані про те, що кініни прискорюють мозковий кровообіг, підвищують проникність судинної стінки (Sains I.M., e.a., 2007), сприяють виходу альбумінів з судинного русла і підвищенню гідростатичного тиску, а також, беручи до уваги результати експериментальних робіт, в яких переконливо показано, що пусковим механізмом розвитку гіпертонічної енцефалопатії є прискорення

мозкового кровообігу з розвитком набряку мозку (Gavras I., 2004), можна припустити, що активація протеолітичної системи крові при церебральних ГК є вторинним фактором патогенезу. Довготривале (12 тижнів) лікування хворих на АГ з церебральними кризами еналаректом зменшує активність ланки попередників кініногенезу (калікреїноген, кініноген) на тлі постійної активації брадикініноутворення, яке більш виражено у хворих з асиметрією ЛШК у межах 50–70%.

Таким чином, проведені дослідження довели переваги трансмукозного аплікаційного шляху застосування інноваційних лікарських форм натрію нітропрусиду, німодипіну й еналаприлу малеату у хворих на АГ високої категорії серцево-судинного ризику з неускладненими церебральними і кардіальними кризами, що розвинулись на тлі гіпертензивної ремодуляції брахіоцефальних артерій і міокарда лівого шлуночка серця.

## ВИСНОВКИ

В дисертації наведено експериментально-теоретичне узагальнення і запропоноване нове вирішення актуальної задачі клінічної фармакології, яка полягає у теоретичному, експериментальному і клініко-патогенетичному обґрунтуванні проблеми підвищення ефективності лікування неускладнених гіпертензивних кризів шляхом аплікаційного застосування антигіпертензивних препаратів, модифікованих для трансмукозного застосування. З'ясовані гемодинамічні, енергетичні і нейрогуморальні відмінності при розвитку неускладнених церебральних і кардіальних гіпертензивних кризів в експерименті і у хворих на АГ в залежності від гіпертензивної ремодуляції органів-мішеней та доведена клінічна ефективність диференційного застосування інноваційних лікарських форм антигіпертензивних препаратів для трансмукозного застосування.

1. Експериментально визначені оптимальні аплікаційні лікарські форми антигіпертензивних препаратів: натрію нітропрусиду – буккальні плівки на основі карбоксиметілцелюлози зі вмістом субстанції 5мг (ніпруцел); німодипіну – 5% інтраназальний гель на гідрофільній основі (гель-німодипін); еналаприлу малеату – ректальні супозиторії на ліпофільному носії зі вмістом субстанції 25 мг.

2. У гіпертензивних щурів з моделлю церебрального ГК ніпруцел виявляє гіпотензивний ефект з 5 по 45 хв., який не перевищує 22% для АТ сер. на тлі підвищення перфузії іпсилатеральної півкулі мозку на 50%, контралатеральної – на 102%; знижує тиск у лівому передсерді на 27,5%, правому – на 27%. Гель-німодипін знижує АТсер. з 10 по 220 хв. на 21,4% на 40 хв., тиск наповнення лівого передсердя на 26,6% на тлі підвищення перфузії кори мозку в 1,5 разу. Еналарект виявляє гіпотензивний ефект з 30 по 240 хв., з максимумом на 120 хв., який не перевищує 18% для АТ сер. на тлі підвищення кровонаповнення коркових ділянок мозку на 12,3%.

3. Біодоступність субстанції натрію нітропрусиду з полімерної буккальної плівки становить 85,1 %, німодипіну з інтраназального гелю – 40,3% , з таблеток німотопу

– 23,25%, максимум вмісту субстанції німодипіну у крові досягається у 1,4 разу швидше і у 1,6 разу більше у порівнянні з німотопом. Коефіцієнт детермінації для ректальних супозиторіїв з еналаприлом дорівнює 0,966, для таблеток єдніт – 0,933.

4. На моделі церебрального кризу ніпруцел покращує енергетичний метаболізм: у мозковій тканині зменшується приріст активності ВВ-КФК на 18%, ЛДГ – на 21,3%, вмісту АТФ на – 13,9%, лактату на – 36,9% у порівнянні з плацебо. На моделі кардіального кризу ніпруцел зменшує прояви набряку легень: легеневий коефіцієнт у піддослідних щурів становить 0,413, контрольних – 0,161. На моделі церебрального гіпертензивного гель-німодипін зменшує пригнічення аеробного гліколізу й пентозо-фосфатного шунту у тканинах мозку, економізує анаеробний гліколіз за рахунок збільшення вмісту АТФ на 50,2%, глікогену – на 24%, гексокінази – на 37,7% у порівнянні з плацебо. На моделі кардіального кризу еналарект зменшує прояви набряку легень: легеневий коефіцієнт у піддослідних щурів становить 0,435, у контрольних – 0,148 на тлі подвійної редукції активності МВ-КФК, ЛДГ і АСТ у міокарді у порівнянні з плацебо.

5. На моделі церебрального гіпертензивного кризу гель-німодипін перешкоджає розвитку ультраструктурних змін в тканинах головного мозку щурів за рахунок зменшення дифузної гіперплазії гліоцитів у 1,5 разу, периваскулярного набряку, геморагій та вогнищ плазматичного просякання на тлі збільшення кровонаповнення судин. На моделі кардіального кризу під впливом гель-німодипіну вдвічі зменшується вміст некротичних ділянок у міокарді, вдвічі збільшується вміст кровоносних судин у міокарді і знижуються ознаки набряку легень.

6. У хворих на АГ з церебральними кризами через добу й два тижні монотерапії ніпруцелом АТ знижується прямо-пропорційно асиметрії ЛШК у контралатеральних БЦА ( $r=0,56$ ;  $p<0,05$ ), у хворих з кардіальними кризами – обернено-пропорційно масі ремодульованого міокарду ЛШ ( $r= - 0,43$ ;  $p<0,05$ ) для САТ й ( $r= - 0,54$ ;  $p<0,05$ ) – для ДАТ, зменшує прояви діастолічної дисфункції ремодульованого міокарду ЛШ за рахунок скорочення обох фаз діастолі у хворих з кардіальними й церебральними кризами. При добовій і двотижневій монотерапії гель-німодипіном хворих на АГ з церебральними кризами встановлено антигіпертензивний ефект, який прямо-пропорційно залежить від тяжкості гіпертензивної ремодуляції екстракраніальних артерій ( $r=0,65$ ;  $p<0,02$ ). Гель-німодипін ефективно поліпшує діастолічну функцію міокарду за усіма показниками трансмітрального кровотоку. Еналарект виявляє суттєвіший антигіпертензивний ефект у хворих з кардіальними кризами прямо-пропорційно масі ремодульованого міокарду ЛШ серця ( $r=0,49$ ;  $p<0,05$ ) і обернено-пропорційно – асиметрії ЛШК у контралатеральних БЦА ( $r= - 0,51$ ;  $p<0,05$ ).

7. Через 10 хв. після буккальної аплікації ніпруцел підвищує об'ємне кровонаповнення півкуль мозку на тлі стенотичної ремодуляції екстракраніальних артерій на 34% від вихідного рівня у 81,3% хворих з церебральними кризами. При звивистості внутрішніх сонних артерій приток крові до півкуль збільшується на 20%, хребцевих – на 29% у 90% обстежених хворих. При гіпоплазії вертебральних артерій ніпруцел збільшує об'ємну швидкість руху крові в ураженій артерії на 31% у 83,3% пацієнтів. Гострий фармакологічний тест з ніпруцелом ефективно виявляє цереброваскулярний резерв у хворих на АГ зі схильністю до церебральних кризів.

8. Через добу лікування ніпруцелом відмічається збільшення об'ємного ниркового кровотоку у пацієнтів з кардіальними кризами на 36,4 %, через 2 тижні – на 41,5% за рахунок збільшення діаметра ниркових артерій на 23,9% і 17,7% відповідно, у пацієнтів з церебральними ГК – на 35,8% і 39% за рахунок дилатації ниркових артерій на 19,5% і 23,4% відповідно. Встановлено обернено-пропорційний зв'язок збільшення ниркового кровообігу з асиметрією кровообігу по брахіоцефальних артеріях ( $r = - 0,83$ ,  $p < 0,001$ ). Гель-німодипін збільшує ниркову перфузію при церебральних ГК через добу монотерапії на 19,6%, через два тижні – на 22,4%. Через 2 тижні монотерапії еналаректом об'ємний нирковий кровоток у пацієнтів з церебральними ГК збільшується на 22,4%, з кардіальними – на 21,4% за рахунок дилатації ниркових артерій на 17,7% і 23,9% відповідно.

9. У хворих з церебральними і кардіальними ГК ніпруцел нормалізує вуглеводно-енергетичне забезпечення клітин, що підтверджується зниженням у крові активності ізоензиму ВВ-КФК і вмісту лактату на тлі збільшення рівня АТФ і пірувату як через добу лікування, так і впродовж двотижневої монотерапії на тлі зниження в еритроцитах вмісту дієнових кон'югатів, підвищення рівня альфа-токоферолу та активації глутатіонредуктази. У хворих з церебральними кризами гель-німодипін викликає суттєвіше поліпшення енергетичного забезпечення клітин, ніж при кардіальних кризах, що підтверджується значним зниженням активності ВВ-КФК і вмісту лактату, збільшенням вмісту АТФ і пірувату як через добу лікування, так і після двотижневої терапії, пригнічує оксидативний стрес за рахунок збільшення активності антиоксидантних ферментів. Вплив еналаректу на показники енергетичного метаболізму у пацієнтів обох груп значно менший: спостерігається зниження активності ізоензиму МВ-КФК на фоні збільшення вмісту АТФ у пацієнтів обох клінічних груп. У хворих з церебральними кризами під впливом еналаректу встановлено помірне зниження активності ВВ-КФК і концентрації лактату на тлі підвищення вмісту пірувату.

10. Ніпруцел покращує стан коронарного кровообігу у хворих на АГ при розвитку кардіальних і церебральних ГК, що підтверджується зменшенням тривалості епізодів безбольової ішемії міокарда при добовому моніторингу ЕКГ: у 2,2 раза зменшується загальна тривалість епізодів ішемії міокарда за рахунок зменшення тривалості епізодів депресії й елевації сегмента ST на тлі збільшення вмісту брадикініну на 69%, зменшення сумарної протеолітичної активності плазми на 45,8% і трипсину – на 43,3%. Інтраназальне застосування гелю-німодипіну ефективно зменшує прояви ендотеліальної дисфункції у хворих на АГ при розвитку ГК обох типів за рахунок збільшення індукованої вазодилатації, нормалізує сумарну активність системи фактора Хагемана. Еналарект нівелює тяжкість дисфункції ендотелію за рахунок збільшення судинодилатуючої відповіді при ендотелійнезалежній та ендотелійзалежній вазодилатації, підвищення вмісту брадикініну і зменшення сумарної активності фактора Хагемана, переважно у хворих з церебральними кризами.

11. Аплікаційними препаратами вибору при лікуванні хворих на АГ із неускладненими церебральними і кардіальними кризами є ніпруцел, при розвитку церебрального кризу на тлі асиметрії кровотоку у контралатеральних екстракраніальних артеріях понад 50% кращу антигіпертезивну ефективність



виявляє гель-німодипін, при кардіальних кризах з ІММЛШ понад 140 г/м<sup>2</sup> вищий антигіпертензивний і кардіопротекторний ефект демонструє еналарект.

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Для фармакологічної корекції неускладнених церебральних і кардіальних гіпертензивних кризів у хворих на АГ високої категорії додаткового серцево-судинного ризику рекомендовано застосовувати ніпруцел у дозі 5 мг субстанції натрію нітропрусиду 6 разів на добу (добова доза – 30 мг субстанції натрію нітропрусиду).
2. У хворих на АГ високої категорії ризику при розвитку неускладнених церебральних кризів за наявності сумарної асиметрії кровотоку у контралатеральних брахіоцефальних артеріях понад 50% рекомендовано призначення 5% інтраназального гель-німодипіну у дозі 50 мг три рази на добу (добова доза – 150 мг субстанції німодипіну).
3. Хворим на АГ при розвитку неускладнених кардіальних кризів за наявності ремодульованого міокарда лівого шлуночка серця з індексом маси міокарда понад 140 г/м<sup>2</sup> рекомендовано призначення ректальних супозиторіїв з еналаприлом у дозі 25 мг субстанції 2 рази на добу (добова доза 50 мг – субстанції еналаприлу малеату).
4. У хворих на АГ при розвитку неускладнених церебральних кризів за наявності асиметрії ЛШК у БЦА понад 70% рекомендовано визначати цереброваскулярний резерв шляхом використання гострого фармакологічного тесту з дослідженням інтрацеребрального кровотоку до і через 10 хв. після буккальної аплікації ніпруцелу у дозі 5 мг. При збільшенні перфузії головного мозку понад 25% у подальшому проводити фармакологічну корекцію цереброваскулярної гіперперфузії курсовим призначенням буккального ніпруцелу у добовій дозі 30 мг субстанції три рази на добу на тлі базисної антигіпертензивної терапії.
5. Для фармакологічної корекції неускладнених церебральних і кардіальних гіпертензивних кризів у випадках затримки лікарської допомоги понад однієї години рекомендовано використання буккальних плівок з натрію нітропрусидом у дозі 5 мг для забезпечення контрольованої гіпотензії, темп якої керується хворим самостійно за рахунок зміни швидкості розсмоктування плівки під контролем артеріального тиску (аутокерована гіпотензія).

### **СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Біофармацевтичне дослідження супозиторіїв з натрію нітропрусидом / В.О. Головкін, О.В. Дуєва, В.В. Гладишев [та ін.] // Фармацевтичний журнал – 1991. – № 1. – С. 51-54. (Внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка, написання статті).
2. Кечин І.Л. Розробка технології і дослідження плівок з натрію нітропрусидом / В.В. Нагорний, В.О. Головкін, І.Л. Кечин // Фармацевтичний журнал. – 1994. – № 3. – С. 85-88. (Внесок здобувача: літературний пошук, статистична обробка та аналіз результатів, написання статті).

3. Влияние полимерных плёнок с нитропруссидом натрия на циркуляторные и метаболические сдвиги в головном мозге при экспериментальной ишемии / В.А.Визир, И.Л.Кечин, О.В.Гаращенко [и др.] // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. – 1997. – Вип.1. – С. 203-207. (Внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка, написання статті).
4. Кечин І.Л. Буккальні платівкові лікарські форми / В.В. Нагорний, В.О. Головкін, І.Л. Кечин // Фармацевтичний журнал. – 1997. – № 6. – С. 92-95. (Внесок здобувача: проведення літературного пошуку, формулювання висновків, написання статті).
5. Кечин И.Л. Влияние эднита на диастолическую функцию левого желудочка и почечный кровоток у больных артериальной гипертензией с нормальной фракцией выброса / В.А. Визир, И.Л. Кечин, Е.П. Федорова // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. – Вип. 1. – Запоріжжя, 1997 – С. 194-199. (Внесок здобувача: проведення інструментально-клінічних досліджень, статистична обробка, написання статті).
6. Кечин И.Л. Влияние эднита и андекалина на мозговой кровоток и диастолическую функцию левого желудочка и кининовую систему крови при раздельном и совместном разовом применении у больных цереброишемической формой артериальной гипертензии / И.Л. Кечин // Клінічна фармація. – 1999. – Т.3, №2. – С. 82-86.
7. Кечин І.Л. Вплив німодипіну в полімерних плівках на циркуляторні й метаболічні порушення в головному мозку при експериментальній гострій гіпертонічній енцефалопатії / І.Л. Кечин // Вісник наукових досліджень. – 1999. – № 2. – С. 43-45.
8. Кечин І.Л. Вплив периферичних вазодилататорів різного механізму дії на енергетичний метаболізм у хворих із цереброішемічною формою артеріальної гіпертензії / В.А. Візір, О.П. Федорова, І.Л. Кечин // Вісник наукових досліджень. – 1999. – № 1. – С. 78-80. (Внесок здобувача: проведення інструментально-клінічних досліджень, статистична обробка, написання статті).
9. Кечин І.Л. Значення добору фармацевтичних факторів для біологічної доступності та ефективності серцево-судинних засобів / В.В. Нагорний, В.О. Головкін, І.Л. Кечин // Фармацевтичний журн. – 1999. – №5. – С. 44-49. (Внесок здобувача: проведення літературного і патентного пошуку, аналіз результатів, написання статті).
10. Кечин І.Л. Біофармацевтичні дослідження плівок з натрію нитропруссидом / В.В. Нагорний, В.О. Головкін, І.Л. Кечин // Клінічна фармація. – 1999. – №1. – С. 99-101. (Внесок здобувача: проведення досліджень, написання статті).
11. Кечин И.Л. Активность калликреин-кининовой системы у больных с цереброишемической формой артериальной гипертензии и окклюзией артерий плечеголового ствола различной степени выраженности / И.Л. Кечин // Укр. мед. часопис. – 2000. – № 4. – С. 115-118.
12. Кечин И.Л. Определение параметров фармацевтической доступности и кинетики высвобождения нимодипина из плёночных композиций / В.В. Нагорный, В.А. Головкин, И.Л. Кечин // Зб. наук. стат. “Актуальні питання

- фармацевтичної та медичної науки та практики”. – Вип. 7. – Запоріжжя, 2001. – С. 135-139. (Внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка, написання статті).
13. Кечин И.Л. Сравнительное математическое моделирование фармакокинетики нимодипина / В.В. Нагорный, В.А. Головкин, И.Л. Кечин // Зб. наук. стат. “Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики”. – Вип. 7. – Запоріжжя, 2001. – Вип. 7. – С. 235-238. (Внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, статистична обробка, написання статті).
  14. Кечин И.Л. Объективный метод диагностики и оценки лечения нейроциркуляторной дистонии новой лекарственной формой нитропрусида натрия в виде буккальных полимерных плёнок / И.Л. Кечин // Таврический медико-биологический вестник. – 2001. – № 1-2. – С.42-44.
  15. Кечин І.Л. Вплив едніту на об'ємну швидкість кровотоку по брахіоцефальних артеріях у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії / І.Л. Кечин // Клінічна фармація. – 2001. – № 2. – С. 25-27.
  16. Кечин І.Л. Вплив нітропрусида натрію в апікаційній лікарській формі на мозкову гемодинаміку за даними ангіографії у хворих на гіпертонічну енцефалопатію цереброваскулярного генезу / І.Л. Кечин, А.М. Матерухін, В.В. Нагорний // Клінічна фармація. – 2001.– Т.5, № 3. – С. 26-29. (Внесок здобувача: статистична обробка та аналіз результатів, написання статті).
  17. Кечин И.Л. К перспективе создания лекарственных пленок с нимодипином / В.В. Нагорный, В.А. Головкин, И.Л. Кечин // Вісник фармації. – 2002. – №2 (30). – С. 65-66. (Внесок здобувача: проведення літературного пошуку, написання статті).
  18. Кечин І.Л. Динаміка епізодів безбольової ішемії міокарда у хворих на артеріальну гіпертензію під впливом натрію нітропрусида при апікаційному застосуванні / І.Л. Кечин // Клінічна фармація. – 2003. – № 2. – С. 16-18.
  19. Кечин И.Л. Клинико-фармакодинамические эффекты геля-нимодипина у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией, по данным амбулаторного мониторинга артериального давления / В.А. Визир, И.Л. Кечин // Запорожский медицинский журнал.–2004.–№ 3.–С. 5-9. (Внесок здобувача: проведення інструментально-клінічних досліджень, статистична обробка та аналіз результатів, написання статті).
  20. Кечин И.Л. Гемодинамические и метаболические аспекты фармакодинамики натрия нитропрусида при аппликационном буккальном применении у больных с артериальной гипертензией, ассоциированной с атеросклерозом брахиоцефальных артерий / В.А. Визир, И.Л. Кечин // Запорожский медицинский журнал. – 2004.–№5.–С.70-74. (Внесок здобувача: проведення інструментальних досліджень, статистична обробка, написання статті).
  21. Кечин І.Л. Вплив ніпруцелу – донора оксиду азоту на толерантність до нітратів у хворих на ІХС, асоційовану з гіпертонічною хворобою / В.А. Візір, І.Л. Кечин // Клінічна фармація. – 2004.–№ 3. – С. 12-15. (Внесок здобувача: проведення інструментально-клінічних досліджень, статистична обробка та аналіз результатів, написання статті).
  22. Кечин І.Л. Ефективність монотерапії артеріальної гіпертензії еналаприлом у новій лікарській формі / В.А. Візір, І.Л. Кечин // Клінічна фармація. – 2006. –

- №1. – С. 13-16. (Внесок здобувача: проведення інструментально-клінічних досліджень, статистична обробка та аналіз результатів, написання статті).
23. Кечин И.Л. Гемодинамические и метаболические аспекты фармакодинамики натрия нитропрусида при аппликационном буккальном применении у больных с артериальной гипертензией цереброишемического генеза / В.А Визир, И.Л. Кечин, Е.П. Фёдорова // Врачебное дело. – 2006. – № 1. – 2. – С. 7-12. (Внесок здобувача: проведення інструментально-клінічних досліджень, статистична обробка та аналіз результатів, написання статті).
24. Кечин И.Л. Оптимизация исследований по разработке современных лекарственных форм антигипертензивного действия /А.П.Лисянская, В.В. Гладышев, И.Л. Кечин //Зб. наук. стат. “Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики”. – Запоріжжя, 2008.– Т.2 (експериментальна медицина та фармація) – С. 135-139. (Внесок здобувача: формулювання висновків та написання статті).
25. Кечин И.Л. Влияние еналаприлу в ректальной лекарственной форме на диастолическую дисфункцию и безбольную ишемию миокарда у больных с артериальной гипертензией с неусложненными кардиальными гипертензивными кризами / И.Л.Кечин, В.А.Визир, Г.П. Лисянская //Запорожский медицинский журнал. – 2008. – № 6.–С.16-19. (Внесок здобувача: проведення інструментальних досліджень, статистична обробка та аналіз результатів, написання статті).
26. Кечин И.Л. Влияние геля-ниомодипину на нарушения энергетического метаболизма та оксидативного стрессу при неусложненных гипертензивных кризах / И.Л.Кечин, И.О. Рогачов //Вісник наукових досліджень. – 2009.– № 1.– С. 22-26. (Внесок здобувача: проведення інструментально-клінічних досліджень, статистична обробка та аналіз результатів, написання статті).
27. Кечин И.Л. Про перспективу ректального застосування еналаприлу малеату в терапії артеріальної гіпертензії /Г.П.Лисянская, В.В. Гладышев, И.Л. Кечин //Запорожский медицинский журнал. – 2009. – № 4.–С.89-90. (Внесок здобувача: формулювання висновків та написання статті).
28. Кечин И.Л. Гуморальная система чинника Хагемана і патогенез гіпертензивної ремодуляції серцево-судинної системи / И.Л.Кечин, В.А.Визир // Вісник наукових досліджень. – 2009.– № 2.– С. 5-8. (Внесок здобувача: проведення клінічних досліджень, статистична обробка та аналіз результатів, написання статті).
29. Кечин И.Л. Влияние нитропрусида натрия у буккальной лекарственной форме на персистенцию нейрогуморальных маркеров дисфункции эндотелию та функційної активності тромбоцитів у больных с АГ с неусложненными гипертензивными церебральными і кардиальными кризами /И.Л. Кечин, В.А.Визир, В.В. Нагорный //Медичні перспективи. – 2009. – №3. – С.45-52. (Внесок здобувача: проведення біохімічних досліджень, статистична обробка результатів, написання статті).
30. Пат. 31897 Україна, МК А UA, 6 А61К9/00. Судинорозширююча буккальна лікарська плівка / Головкин В.О., Нагорный В.В., Кечин И.Л.; заявник і патентовласник Запорізьк. держ. мед. універ.– № 98116067; заявл. 17.11.98; опубл. 15.12.00,–Бюл. № 7-11 (дисертанту належить ідея роботи, проведення фармакологічних досліджень).

31. Пат.4502 Україна, МКІ А61К9/02.Спосіб лікування артеріальної гіпертензії, асоційованої з серцевою недостатністю /Кечин І.Л.; заявник і патентовласник Запорізьк. держ. мед. універ.– № 20040503773; заявл.19.05.04;опубл.17.01.05, –Бюл.№ 1.
32. Кечин І.Л. Разработка и исследование новой лекарственной формы натрия нитропруссиды / В.В.Нагорный, В.А.Головкин, И.Л. Кечин // Сб. научн. тр. “Современные проблемы клинической и экспериментальной медицины”. – Днепропетровск, 1993. – С. 113-115.
33. Кечин І.Л. К фармакокінетике натрия нитропруссиды / В.В.Нагорный, П.А. Логвин, И.Л. Кечин // Сб. ст.“Актуальные вопросы медицины”. – Владивосток, 1994. – Вып.2. – С. 71.
34. Кечин І.Л. Определение безвредности натрия нитропруссиды в 1% геле / В.В.Нагорный, И.Л. Кечин // Сб. стат. “Актуальные вопросы медицины и биологии”. – Днепропетровск, 1995. – Вып.6. – С. 4.
35. Кечин І.Л. Влияние нитропруссиды натрия и нимодипина на диастолическую функцию левого желудочка у больных с артериальной гипертензией по данным ультразвуковой импульсной доплерографии. / В.А.Визир, И.Л.Кечин, Е.П. Фёдорова // Сб. ст. “Актуальные вопросы медицины и биологии”. – Днепропетровск, 1997. Вып.9 – С.116.
36. Кечин І.Л. Использование двухмерного доплероэхокардиографии для оценки влияния нимодипина на структурно-функциональное состояние почечных артерий у больных с артериальной гипертензией / И.Л.Кечин, Е.П. Федорова // Сб. ст. "Актуальные вопросы медицины и биологии. –Днепропетровск, 1997. Вып.9 – С.117.
37. Кечин І.Л. Биофармацевтическое изучение геля с натрием нитропруссидом. / В.В.Нагорный, В.А.Головкин, И.Л. Кечин // Сб. статей „Актуальные вопросы медицины и биологии. – Днепропетровск, 1997. Вып.9 – С. 297.
38. Кечин І.Л. Биофармацевтическое обоснование и реологическое исследование трансдермальной мази с натрия нитропруссидом : материалы научн. конф., посвящ. 10-летию фармац. факул. БГМИ "Поиск биологически активных веществ и проблемы лекарственного обеспечения". – Уфа, 1991. – С. 85-86.
39. Кечин І.Л. Досвід вживання апікаційних лікарських форм натрію нітропруссиду при церебральній ангіографії у хворих з артеріальною гіпертензією: матеріали ІV з'їзду кардіологів України. – Дніпропетровськ, 1993. –56 с.
40. Кечин І.Л. Порівняльна фармакодинаміка і фармакокінетика нових апікаційних лікарських форм натрію нітропруссиду з контрольованим вивільненням субстанції: матеріали ІV з'їзду кардіологів України. – Дніпропетровськ, 1993. –110 с.
41. Кечин І.Л. Розробка і дослідження деяких лікарських форм для комплексної терапії порушень кровотоку: матеріали Респ. наук.-практ. конф. "Сучасні проблеми фармації". – Харків, 1994. – 56 с.
42. Кечин І.Л. Розробка і дослідження лікарських форм з натрію нітропруссидом для комплексної терапії хворих на гіпертензію: матеріали І-го Конгресу світової федерації українських фармацевтичних товариств. – Львів, 1994. – С.93-94.

43. Кечин І.Л. Порівняльна оцінка нових лікарських форм з вазодилататором венозно-артеріальної дії у експерименті: матеріали І-го Конгресу світової федерації українських фармацевтичних товариств. – Львів, 1994. – С.124-125.
44. Кечин І.Л. Вплив сублінгвального вживання німодипіну на мозкову гемодинаміку: матеріали І-го Національного з'їзду фармакологів України “Сучасні проблеми фармакології”. – Полтава, 1995. – 28 с.
45. Кечин І.Л. Порівняльна фармакотерапевтична активність плівкових лікарських форм натрію нітропрусиду та нітрогліцерину у хворих артеріальною гіпертонією: матеріали І-го Національного з'їзду фармакологів України “Сучасні проблеми фармакології”. – Полтава, 1995. – 73 с.
46. Кечин І.Л. Біофармацевтичне обґрунтування нових лікарських форм з натрію нітропрусидом: матеріали міжреґіон. наук.-практ. конф. урологів. – Запоріжжя, 1995. –69 с.
47. Ketchin I.L. Acute incomplete brain stem ischemia: ultrastructural, hemodynamical and neuroendocrine changes: матеріали XXI International Congress of the International Academy of Pathology and 12<sup>th</sup> World Congress of Academic and Environmental Pathology, – Budapest, Hungary, 1996. – P. 142-143.
48. Кечин І.Л. Порівнювальна фармакодинаміка та фармакокінетика аплікаційних лікарських форм вазодилататорів з вмістом нітропрусиду натрію і німодипіну у хворих з різними формами артеріальної гіпертензії: матеріали VI Конгресу світової федерації українських лікарських товариств. – Одеса, 1996. –137с.
49. Кечин І.Л. Влияние периферических вазодилататоров различного механизма действия на энергетический метаболизм у больных цереброишемической формой артериальной гипертензией: матеріали XIV з'їзду терапевтів України.– Київ,1998.– 35 с.
50. Ketchin I.L. The influence of NO-group donator sodium nitroprusside in buccal drag form on silent ischemia episodes and bradykinin activity in hypertensive patients: матеріали 1<sup>st</sup> International congress on heart disease – new trends in research, diagnosis and treatment. – Washington, USA ,1999. – Abstr. № 1791.
51. Ketchin I.L. The influence of sodium nitroprusside in buccal drag form on cerebral circulation in patients with cerebroischemic form of arterial hypertension by angiography data: матеріали 1<sup>st</sup> International congress on heart disease-new trends in research, diagnosis and treatment– Washington, USA, 1999. – Abstr. № 1792.
52. Ketchin I.L. The influence of NO-group donor sodium nitroprusside in buccal drag form on silent myocardial ischemia in patients with coronary artery disease associated with nitrate tolerance: матеріали 7<sup>th</sup> World congress on heart failure – mechanisms and management.– Vancouver, Canada.– 2000.–Abstr. № 1512.
53. Ketchin I.L. Warning of syndrome of stunning myocardium at intracoronary trombolysis with the help of the donor no-groups sodium nitroprussidum in buccal drug form in patients with acute coronary syndrome: матеріали 7th world congress on heart failure – mechanisms and management. –Vancouver, Canada. –2000.– Abstr. №1513.
54. Ketchin I.L. The dynamics of blood's reological properties at patients with stagnant heart insufficiency were treated by sodium nitroprusside in buccal polymeric medical

form: матеріали II<sup>nd</sup> International Congress on Heart Disease.– Washington, USA, 2001 – abstr. № B721C1300.

55. Кечин І.Л. Коррекция постинфарктной дисфункции миокарда трансмукозными вазодилататорами у больных с острым коронарным синдромом, ассоциированным с артериальной гипертензией: матеріали VII Національного Конгресу кардіологів України. – Дніпропетровськ, 2004. – 246 с.
56. Кечин І.Л. Семиотика поражений артерий брахиоцефального ствола у больных с цереброваскулярными осложнениями артериальной гипертензии: матеріали VII Національного Конгресу кардіологів України.–Дніпропетровськ, 2004.– 89с.
57. Кечин І.Л. Перспективы создания буккальных лекарственных форм нимодипина: матеріали I–ої наук.-практ. конф. з міжнар. уч. "Сучасні досягнення фармацевтичної технології", Харківський національний фармацевтичний університетт. –Харків, 2008. – 54с.

### АНОТАЦІЯ

**Кечин І.Л. Фармакологічна корекція неускладнених гіпертензивних кризів антигіпертензивними препаратами для аплікаційного застосування (клініко-експериментальне дослідження).– Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.28 – клінічна фармакологія. – Державна установа «Інститут фармакології та токсикології АМН України». – Київ, 2009.

Дисертація присвячена дослідженню нового медикаментозного підходу до підвищення ефективності фармакотерапії неускладнених гіпертензивних кризів у хворих на АГ на тлі гіпертензивної ремодуляції «органів-мішеней» за рахунок використання трансмукозного шляху введення антигіпертензивних препаратів: натрію нітропрусиду, німодипіну й еналаприлу малеату для трансмукозного застосування. Вивчено експериментальну фармакодинаміку і фармакокінетику аплікаційних лікарських форм за умов експериментальної патології. Оцінено ефективність ніпруцелу у хворих на АГ зі схильністю до гіпертензивних кризів. Доведено переваги інтраназального застосування німодипіну у хворих на АГ із церебральними кризами на тлі гіпертензивної ремодуляції брахіоцефальних артерій. Обґрунтовано ефективність ректального застосування еналаприлу при кардіальних ГК на тлі гіпертензивної ремодуляції міокарду лівого шлуночка серця. Встановлено, що визначення цереброваскулярної реактивності за допомогою буккальної аплікації ніпруцелу дозволяє оптимізувати тактику терапії церебральних кризів. Доведена доцільність диференційного призначення трансмукозних лікарських форм вазодилататорів в терапії неускладнених гіпертензивних кризів: ніпруцелу буккально – при неускладнених кардіальних і церебральних кризах; гель-німодипіну інтраназально – при неускладнених церебральних кризах на тлі гіпертензивної ремодуляції екстрацеребральних артерій; еналаректу – при неускладнених кардіальних ГК на тлі гіпертензивної ремодуляції міокарду лівого шлуночка серця

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, гіпертензивні кризи, брахіоцефальні артерії, діастолічна дисфункція; аплікаційний, буккальний, інтраназальний, ректальний шляхи введення препаратів; натрію нітропрусид, німодипін, еналаприлу малеат.

## АННОТАЦИЯ

**Кечин И.Л. Фармакологическая коррекция неосложнённых гипертензивных кризов антигипертензивными препаратами для аппликационного применения (Клинико-экспериментальное исследование). – Рукопись.**

Диссертация на соискание научной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.28. – клиническая фармакология. – Государственное учреждение «Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины». – Киев, 2009.

Диссертация посвящена изучению нового медикаментозного подхода к коррекции гемодинамических, метаболических и нейрогуморальных сдвигов при неосложнённых гипертензивных кризах у больных АГ высокого риска за счет внедрения в клиническую практику трансмукозного пути введения аппликационных лекарственных форм антигипертензивных препаратов с доказанным клиническим эффектом, которые входят в рекомендации по лечению гипертензивных кризов. Приведены результаты экспериментального исследования фармакодинамики и фармакокинетики аппликационных лекарственных форм натрия нитропрусида, нимодипина и эналаприла малеата, на основании которых отобраны аппликационные лекарственные формы для клинического изучения: буккальные полимерные плёнки с натрия нитропрусидом, интраназальный гель с нимодипином, ректальные суппозитории с эналаприла малеатом. Установлены различия в нарушениях гемодинамики, энергетического метаболизма, окислительного стресса и эндотелиальной функции при развитии неосложнённых церебральных и кардиальных кризов у больных артериальной гипертензией в зависимости от превалирования гипертензивной ремодуляции брахиоцефальных артерий или миокарда левого желудочка сердца. Доказаны преимущества буккального применения натрия нитропрусида при купировании церебральных и кардиальных гипертензивных кризов на фоне умеренной ремодуляции экстракраниальных артерий и миокарда левого желудочка за счёт эффективной нормализации артериального давления, сочетающейся со снижением давления наполнения левого предсердия на фоне адекватного увеличения кровоснабжения головного мозга и почек. Выявлено нормализующее действие натрия нитропрусида при буккальном применении на трансмембральный кровоток и эндотелиальную дисфункцию за счёт повышения процессов кининообразования, уменьшения кининодеградации и протеолитической активности крови, повышения энергетического обеспечения клеток головного мозга и миокарда. При сравнительном изучении гель-нимодипина и нимотопа в таблетках на гемодинамические, энергетические и окислительные нарушения у больных артериальной гипертензией при неосложнённых церебральных кризах на фоне гипертензивной ремодуляции брахиоцефальных артерий доказано преимущество интраназального применения нимодипина для коррекции выявленных сдвигов. При сравнительном изучении ректальных суппозиториях с эналаприла малеатом и таблеток «эднит» при развитии неосложнённых кардиальных кризов у больных артериальной гипертензией на фоне гипертензивной ремодуляции миокарда левого желудочка доказано преимущество ректального введения эналаприла для коррекции диастолической дисфункции левого желудочка. Установлено, что определение цереброваскулярной реактивности с помощью буккальной аппликации нипруцела



даёт возможность оптимизировать тактику терапии неосложнённых гипертензивных кризов. Доказана клиническая целесообразность дифференцированного назначения антигипертензивных аппликационных препаратов для купирования неосложнённых гипертензивных кризов: буккальных полимерных плёнок с натрия нитропруссидом – при неосложнённых кардиальных и церебральных кризах; интраназального гели-нимодипина – при неосложнённых церебральных кризах на фоне гипертензивной ремодуляции экстрацеребральных артерий; ректальных суппозиторий с эналаприлом – при неосложнённых кардиальных кризах, ассоциированных с диастолической сердечной недостаточностью на фоне ремоделированного миокарда левого желудочка сердца. Предложен новый подход к купированию гипертензивных кризов т.н. „аутоуправляемая гипотензия“, которая осуществляется пациентом за счёт изменения скорости рассасывания буккальных плёнок с натрия нитропруссидом под самостоятельным контролем уровня снижения АД и самочувствия.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, гипертензивные кризы, диастолическая дисфункция миокарда, брахиоцефальные артерии; аппликационный, буккальный, интраназальный, ректальный пути введения препаратов; натрия нитропруссид, нимодипин, эналаприла малеат.

#### ANNOTATION

**Kechin I.L. The pharmacologic correction of the hypertensive crises by antihypertensive drugs of transmucosal administration (clinic-experimental research) - The manuscript.**

This dissertation is to obtain scientific degree of the doctor of medical sciences in the speciality 14.01.28 – clinical pharmacology. – State institution «Institute of Pharmacology and Toxicology of Academy of Medical Sciences of Ukraine». – Kiev, 2009.

This work studies new pharmacologic approach of the correction of haemodynamic, metabolic and neurohumoral changes which occur during uncomplicated hypertensive crises in patients suffering from arterial hypertension (of the high risk group). This is done by introduction of the antihypertensive medications modified for transmucosal administration with proven clinical effect into the clinical practice. It is proven that sodium nitroprusside in buccal films regulates arterial tension during un-complicated hypertensive crises within 24 hours from the beginning of a therapy, together with an adequate increase of the blood circulation in brain and kidneys. The research established that the determination of cerebrovascular reactivity by transbuccal introduction of sodium nitroprusside allows to optimise a therapy of un-complicated crises. The new approach of the therapy of uncomplicated hypertensive crises by auto controlled hypotension using Sodium Nitroprusside in buccal films is offered. It is achieved due to the correction of the speed of absorption of films under independent control of blood pressure level. The study has proven expediency of Nimodipine applied intranasally to patients suffering from arterial hypertension with cerebral crises against a background of hypertensive remodulation of brachiocephal arteries. The efficiency of rectal Enalapril applications at cardiac hypertensive crises with diastolic heart failure against a background of left ventricular myocardium remodelling has been proven. There is a well established proof of the expediency of differentiated administration of antihypertensives for transmucosal delivery for the therapy of uncomplicated hypertensive crises, namely: buccal Sodium

Nitroprusside by uncomplicated cardiac and cerebral crises; applied intranasally Nimodipine (gel) by uncomplicated cerebral crises associated with hypertensive remodulation of extracerebral arterias; rectal suppositoria with Enalapril by uncomplicated cardiac crises against a background of hypertensive remodulation of myocardium of the left ventriculum.

**Key words:** arterial hypertension, hypertensive crises, diastolic dysfunction of myocardium, brachiocephal arterias, transmucosal, buccal, intranasal, rectal routes of drug administration; Sodium Nitroprusside, Nimodipine, Enalapril Maleate.

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
АДФ	– аденозиндифосфат
АМФ	– аденозинмонофосфат
АЛТ	– аланінамінотрасфераза
АСТ	– аспартатамінотрасфераза
АТ	– артеріальний тиск
АТсер.	– середній артеріальний тиск
АТФ	– аденозинтрифосфат
БЦА	– брахіоцефальні артерії
ВВ-КФК	– церебральна фракція креатинфосфокінази
ГК	– гіпертензивний криз
ГЛШ	– гіпертрофія лівого шлуночка
ДДЛШ	– діастолічна дисфункція міокарда
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ДМАТ	– добове моніторування артеріального тиску
ІММЛШ	– індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІНД	– індекс нестабільної дії препарату
КГЛШ	– концентрична гіпертрофія лівого шлуночка
КДР	– кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка
ЛШ	– лівий шлуночок серця
ЛШК	– лінійна швидкість кровотоку
МВ-КФК	– міокардіальна фракція креатинфосфокінази
САТ	– систолічний артеріальний тиск
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ТЗС ЛШ	– товщина задньої стінки лівого шлуночка
ТМШП	– товщина міжшлуночкової перетинки
АссТ	– час прискорення фази раннього кровонаповнення лівого шлуночка
ДессТ	– час уповільнення фази раннього кровонаповнення лівого шлуночка
IVRT	– час ізвольюмічної релаксації лівого шлуночка
Е/А	– співвідношення швидкостей діастолічного наповнення лівого шлуночка
ТАV	– середня лінійна швидкість кровоплину
Т/Р	– показник пікової та остатньої дії препарату
V <sub>max</sub>	– пікова лінійна швидкість кровоплину
V <sub>min</sub>	– діастолічна лінійна швидкість кровоплину

Підписано до друку 8.10.2009. Гарнітура Times New Roman Сут  
Папір друкарський. Формат 60x84 1/16. Умовн. друк. арк. 1,9.  
Наклад – 100 прим. Замовлення №1250.  
Надруковано з оригінал-макету в типографії  
Запорізького державного медичного університету  
м. Запоріжжя, пр. Маяковського 24, 34-97-82