

Експериментальна фізіологія та біохімія

УДК 616.12-008.46.-036.12-004-005.8-018.74-036.17

*И.С. ЧЕКМАН², И.Ф. БЕЛЕНИЧЕВ¹, Л.И. КУЧЕРЕНКО¹, И.А. МАЗУР¹,
Ю.А. ВОЛЧЕК¹, Е.А. НАГОРНАЯ², Н.В. БУХТИЯРОВА¹, Н.В. ПАРНЮК¹*

¹Запорожский государственный медицинский университет, НПО «Фарматрон»

²Национальный медицинский университет им. А.Богомольца

Влияние нового препарата “Гипертрил” на показатели кардио- и системной гемодинамики кролей с острой ишемией миокарда

В последние годы в соответствии с изменением взглядов на патогенез ишемической болезни сердца (ИБС) изменилась и фармакотерапевтическая тактика ее лечения. Основное место отводится модуляторам нейрогуморальных систем [1,2]. Развитие молекулярной медицины позволило создать препараты с принципиально новыми механизмами действия [1,2,18,19]. Однако, несмотря на достигнутые успехи, сердечно-сосудистые заболевания занимают второе-третье место в структуре смертности населения промышленно развитых стран [2,12,13].

Современная терапия ИБС располагает обширным спектром лекарственных средств, воздействующих на различные патогенетические звенья заболевания. Согласно рекомендациям Европейского сообщества кардиологов, важными компонентами комплексной терапии ИБС являются β_1 -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, диуретики, ингибиторы АПФ, антикоагулянты и антиагреганты [1,5,8,11,15,16,21]. Наиболее предпочтительным считается применение кардиоселективных β_1 -адреноблокаторов последнего поколения – метопролола, небиволола, атенолола и бисопролола [5,7,8,14–16,20]. В экспериментальных и клинических исследованиях некоторые β_1 -адреноблокаторы проявляли также вазодилатирующие, антиоксидантные и антипролиферативные свойства, влияли на эндотелиальную дисфункцию и оказывали анти-эндотелиновое действие [3,7,8,10,17,21]. Это открывает новые перспективы их применения при ИБС, а также является обоснованием создания новых кардиоселективных β_1 -адреноблокаторов с выраженным необходимым вазодилатирующим действием. Сотрудниками НПО «Фарматрон» создан препарат «МТ» (бромид 1-(β -фенилэтил)-4-амино-1,2,4-триазолий), получивший затем название «Гипертрил», проявляющий β_1 -адреноблокирующие, антигипертензивные, противоишемические и антиоксидантные свойства [6].

Цель нашего исследования – оценить влияние гипертрила на показатели кардио- и системной гемодинамики в условиях моделирования острой ишемии миокарда.

Материалы и методы исследования. Все исследования были проведены согласно положению об использовании животных в биомедицинских опытах (Страсбург, 1986 г., с изменениями, внесенными в 1998 г.) та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001), согласованных с положениями «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, которых используют для экспериментальных и научных целей». Протоколы экспериментальных

исследований и их результаты утверждены решением Комиссии по биоэтике ЗГМУ (протокол № 33 от 26 октября 2011 г.) Влияние препарата гипертрил на показатели кардиогемодинамики исследовали на модели острой ишемии миокарда (ОИМ) [4, 9] у кролей породы шиншилла массой 3...4 кг. С этой целью кролям внутривенно вводили раствор кофеин-бензоата натрия из расчета 25 мг/кг, а затем через 3 мин внутривенно вводили адреналин гидрохлорид из расчета 0,2 мг/ кг чистого адреналина.

Исследуемые препараты вводили внутривенно за 30 мин до введения кофеин-бензоата натрия: гипертрил дозой 2,5 мг/кг, а метопролол дозой 10 мг/кг [8]. В этой серии эксперимента было четыре группы животных:

- 1) интактные – (15 кроликов);
- 2) контрольные – нелеченные с острой ишемией миокарда (ОИМ) (6 кроликов);
- 3) животные с ОИМ, получавшие гипертрил (15 кроликов);
- 4) животные с ОИМ, получавшие метопролол (6 кроликов).

В работе использовали гипертрил – 0,5%-й раствор для инъекций во флаконе по 100,0 мл производства НПО «Фарматрон» (Запорожье) и метопролол – 1%-й раствор для инъекций в ампулах по 5 мл производства *Astra Zeneca UK Ltd* (Швеция).

Показатели кардио- и системной гемодинамики определяли общепринятыми методами [9]. В остром эксперименте (наркоз – уретан 1 г/кг), после катетеризации левого желудочка сердца регистрировали основные параметры кардио- и гемодинамики – максимальное давление левого желудочка (РЛЖ) мм рт. ст., системное артериальное давление (САД) мм рт. ст., частоту сердечных сокращений (ЧСС) уд. мин. Показатели регистрировали на приборе *HP VIRICUA Component Monitoring System Hewlet Packard*, Германия. При помощи метода термодилуции регистрировали минутный объем крови (МОК), мл. Учитывая величины МОК, САД, ЧСС и поверхности тела (ПТ) м², рассчитывали рабочий индекс левого желудочка (РИЛЖ) и рабочий ударный индекс левого желудочка (РУИЛЖ), необходимые для сравнения насосной функции сердца у разных животных с учетом для РИЛЖ сердечного индекса (СИ), а для РУИЛЖ – систолического индекса (СиИ):

$$ПТ = 0,125 \sqrt[3]{(масса\ тела)^2} (м^2).$$

Ударный объем крови (УОК), выбрасываемый каждым желудочком за одну систолу (за одно сокращение):

$$УОК = МОК / ЧСС (мл).$$

Сердечный и систолический индексы используют для сравнения значений МОК и УОК у животных разной массы. Это значения МОК, УОК, рассчитанные на 1 м² поверхности тела.

$$СИ = МОК / ПТ (мл/м^2/мин),$$

$$СиИ = УОК / ПТ (мл/м^2).$$

Дебит сердца (Д) учитывает выброс крови за 1 с:

$$Д = МОК / 60 (мл/с).$$

Определяли общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС).

$$ОПСС = \frac{САД \times 1332}{Д} \times 100 \quad (дин/с/см^5),$$

где 1332 – коэффициент перерасчета мм рт. ст. в дин/с/см⁵.

Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета лицензионной программы «*STATISTICA® for Windows 6.0*» (*StatSoft Inc.*, № AXXR712D833214FAN5), а также «*SPSS 16.0*», «*Microsoft Excel 2003*». Отдельные статистические процедуры и алгоритмы реализованы в виде специально написанных макросов в

соответствующих программам. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Использовали *U*-критерий *Mann-Whitney*.

Результаты исследований и их обсуждение. Как видно из табл. 1–3, определение показателей кардио- и системной гемодинамики у интактных кролей продемонстрировало, что полученные результаты соответствуют показателям по данным литературы [5,12,13,14]. Отмечали изменения данных показателей у животных после моделирования кофеин-адреналовой ОИМ.

Например, моделирование ОИМ поэтапным введением кофеин-бензоата натрия и адреналина гидрохлорида вызывало повышение систолического артериального давления на 48,2% после введения адреналина по сравнению с интактной группой, а через 15 мин САД было выше значений интактной группы на 30,3%, через 30 мин – превышало значения здоровых животных на 23,2% (табл. 1).

Таблица 1

Влияние гипертрила и референс-препарата на показатели кардио- и системной гемодинамики у экспериментальных животных при ОИМ

Группа животных		Р лж, мм рт. ст.	САД, мм рт. ст.	ЧСС, уд./мин	МОК, мл/мин
Интактная (n=15)		122±1,6	112±4,8	271±11	954±20
ОИМ (контроль) (n=6)	кофеин	153±11	149±5,8	276±27	1076±50
	адреналин	145±8	166±10 (+48,2%)	366±11 (+35,0%)	1416±30 (+48,4%)
	15'	120±8	146±7 (+30,3%)	374±17 (+38,5%)	1122±20 (+17,6%)
	30'	100±6,2 (-18,0%)	140±8,2 (+23,2%)	378±10 (+40,0%)	1084±20 (+14,0%)
ОИМ + гипертрил (n=15)	гипертрил, 2,5 мг/кг	111±4	112±3,8	271±5,9	954±170
	кофеин	115±4,4	157±4,8	275±5,7	962±180 (-10,6%)
	адреналин	126±4,2	149±4,8 (-10,2%)	267±1,9* (-27,0%)	955±20* (-32,5%)
	15'	123±3,8	116±3,3* (-20,0%)	272±3,8* (-27,3%)	980±10 (-12,6)
	30'	122±3,1* (+22,0%)	112±3,0* (-20,0%)	273±5,3* (-27,7%)	963±10 (-11,1%)
ОИМ + метопролол (n=6)	метопролол, 10 мг/кг	149±5	115±3,4	268±2,4	844±60 (-11,5%)
	кофеин	154±6	147±5,6	270±6	880±20* (-18,2%)
	адреналин	142±6	148±4,0 (-10,8%)	277±10* (-24,3%)	950±30* (-33,0%)
	15'	116±7	129±7,0 (-11,6%)	285±0,4* (-23,8%)	820±20* (-27,0%)
	30'	108±3,4	129±2,2 (-7,8%)	287±0,8* (-24,0%)	770±20* (-29,0%)

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с контрольными животными

В группе животных с ОИМ, которым вводили внутривенно гипертрил, регистрировали достоверное снижение САД на тех же сроках наблюдения. Например, в группе животных, получавших гипертрил, значения САД на 15 и 30 мин ОИМ были на 20% ниже значений контрольной

группы. Внутривенное введение метопролола животным с ОИМ не оказывало достоверного действия в отношении значений САД.

Моделирование ОИМ введением кофеин-бензоата натрия и адреналина приводило к увеличению ЧСС на 35% после введения адреналина, на 38% – к 15 мин развития ишемии миокарда и на 40% – к 30 мин ОИМ. В группах животных, получавших гипертрил и метопролол, регистрировали уменьшение ЧСС, т.е. препараты оказывали присущий всем β -адреноблокаторам отрицательный хронотропный эффект [3,5,7,13,14,16], снижая преднагрузку на сердце в период острой ишемии. В группе, получавшей гипертрил, значение ЧСС было достоверно ниже на 27% на протяжении всего периода эксперимента по сравнению с группой контроля. У группы животных, которым вводили метопролол, значения ЧСС были достоверно ниже контрольных значений на 24% в течение всего периода наблюдений. Моделирование ОИМ приводило и к другим нарушениям показателей работы сердца – первоначальному повышению ударного объема с последующим резким и длительным уменьшением этого показателя, а также к снижению систолических индексов (СИ и СИИ) (табл. 1 и 2).

Таблица 2

Влияние гипертрила и референс-препарата на показатели кардио- и системной гемодинамики у экспериментальных животных при ОИМ

Группа животных		УОК, мл	СИ, мл/м ² /мин	СИИ, мл/м ²
Интактная (n=15)		3,52±0,34	4925±288	13,90±1,45
ОИМ (контроль) (n=6)	кофеин	3,90±0,06 (+10,8%)	4407±205 (-10,5%)	16,52±3,18 (+18,8%)
	адреналин	4,15±0,49 (+17,9%)	4364±120 (-12,3%)	16,40±2,18 (+18,0%)
	15'	3,00±0,38 (-15%)	3922±99 (-20,3%)	12,23±1,45 (-12%)
	30'	2,87±0,21 (-18,5%)	4007±71 (-18,6%)	13,06±1,03 (-6,5%)
ОИМ+ гипертрил (n=15)	гипертрил, 2,5 мг/кг	3,52±0,4	4448±61 (+10,5%)	16,32±0,51 (+17,4%)
	кофеин	3,50±0,13 (-10,2%)	4350±86 (-1,2%)	15,51±0,48 (-6%)
	адреналин	3,77±0,08 (-9,1%)	4574±66 (+4,8%)	16,77±0,21 (0%)
	15'	3,60±0,09* (+20%)	4974±81 (+26,8%)	16,82±0,36* (+37%)
	30'	3,53±0,08* (+23%)	4903±53 (+22,3%)	15,89±0,69 (+22,2%)
ОИМ+ метопролол (n=5)	метопролол, 10 мг/кг	3,15±0,07 (-10,5%)	4066±19 (+1%)	16,38±0,18 (+17,2%)
	кофеин	3,26±0,11 (-16,4%)	3866±90 (-12,3%)	15,02±1,2 (-9,2%)
	адреналин	3,13±0,08* (-24,5%)	4321±107 (0%)	16,33±1,2 (0%)
	15'	2,88±0,31 (-4%)	4008±8 (0%)	12,03±0,06 (-1,6%)
	30'	2,68±0,21 (-6,7%)	3783±17 (-5,5%)	12,78±0,03 (-1,7%)

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с контрольными животными

Метопролол, в отличие от гипертрила, не оказывал достоверного влияния на величины СИ и СИИ в условиях ОИМ. Значение ударного объема в группе животных, получавших метопролол, было достоверно ниже на 24,4% после введения кофеина и адреналина по сравнению с группой нелеченных животных, а к 15-й и 30-й мин ОИМ не отличалась от контрольных значений, но была ниже показателей интактных животных. Введение гипертрила приводило к достоверному увеличению УОК на 20...23% на 15–30 мин ишемии миокарда. Параллельно отмечалось достоверное увеличение СИ по сравнению с группой нелеченных животных на 26...22% (соответственно 15-я и 30-я мин ишемии миокарда) и СИИ на 37 и 22% в соответствующие моменты регистрации. Гипертрил и метопролол оказывали различное по степени выраженности действие на МОК в условиях ОИМ. В экспериментальной группе с ОИМ, получавшей метопролол, наблюдалось достоверное уменьшение МОК по отношению к этому показателю группы контроля на 15-й и 30-й мин эксперимента (соответственно на 27 и на 29%). В группе животных с ОИМ, получавшей гипертрил, не выявлено достоверных изменений МОК по отношению к группе нелеченных животных (тенденция к уменьшению).

Таблица 3

Влияние гипертрила и референс-препарата на показатели кардио- и системной гемодинамики у экспериментальных животных при ОИМ

Группа животных		ОПСС, дин/с/см ⁵	Д, мл/с	РИЛЖ, кгм/м ² /мин	РУИЛЖ, кгм/м ²
Интактная (n=15)		8442±1118	15,8±1,06	6629±489	24,89±2,37
ОИМ (контроль) (n=6)	кофеин	11780±805 (+40%)	16,3±0,9	6103±873	19,12±8,93
	адреналин	10315±576 (+22,1%)	17,2±0,78	7842±644 (+18,3%)	15,10±5,59 (-39,3%)
	15'	10305±830 (+22%)	12,0±0,34	4521±538 (-31,8%)	14,81±1,60 (-40,5%)
	30'	10052±415 (+19%)	12,3±0,32	4045±295 (-39%)	14,63±1,29 (-41,2%)
ОИМ+ гипертрил (n=15)	гипертрил 2,5 мг/кг	8417±267	16,7±0,28	6633±292	28,45±0,94
	кофеин	8222±386* (-30%)	16,2±0,3	6653±248	24,08±1,28
	адреналин	8540±290* (-17,2%)	17,0±0,15	7780±370	28,52±1,13* (+88,8%)
	15'	6895±204* (-33,1%)	17,0±0,18	6275±314* (+38,8%)	22,71±1,23* (+53,3%)
	30'	6197±215* (-38,3%)	15,8±0,18	6120±363* (+51,3%)	23,76±1,30* (+62,4%)
ОИМ+ метопролол (n=5)	метопролол 10 мг/кг	11361±202* (+34,6%)	14±0,1	5788±283	21,95±1,1
	кофеин	10764±364 (-8,6%)	15,19±0,4	6116±595	19,54±3,0
	адреналин	12062±125* (+17%)	15,1±0,43	7194±772	14,88±1,17
	15'	12310±180* (+19,4%)	11,1±0,03	4166±417 (-7,8%)	11,35±1,5* (-23,3%)
	30'	11107±194 (+10,5%)	11±0,034	3727±178 (-7,8%)	10,58±0,7* (-27,7%)

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с контрольными животными

В ходе эксперимента мы также установили, что моделирование ОИМ приводило к увеличению общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС). Так, сразу после введения кофеин-бензоата натрия этот показатель вырос на 40% по сравнению с интактной группой, после введения адреналина – на 22% и оставался на этом уровне на протяжении 30 мин. Введение гипертрила животным с ОИМ приводило к достоверному снижению ОПСС с момента введения кофеин-бензоата натрия. В группе животных с ОИМ, получавших гипертрил, ОПСС было ниже значений контроля в среднем на 30% на протяжении всего эксперимента.

Полученные экспериментальные данные предполагают наличие у гипертрила вазодилатационного действия, подтверждением которому являются выявленные ранее NO-миметические свойства исследуемого препарата [6,10]. Таким образом, гипертрил, снижая ОПСС при ОИМ, уменьшает постнагрузку на сердце. Введение метопролола, в отличие от гипертрила, увеличивало ОПСС у животных с ОИМ. Это действие характерно как для селективных, так и для (в большей степени) неселективных β -адреноблокаторов [5,8,11,12,15,18]. Блокируя β_2 -адренорецепторы сосудистой стенки, которые опосредуют сосудорасширяющее действие катехоламинов, они предрасполагают к развитию вазоконстрикторной реакции на катехоламины. Также было выявлено, что у животных с ОИМ угнеталась работа сердца (РИЛЖ, РУИЛЖ). Так, значение РИЛЖ уменьшалось к 15 мин ишемии на 31,8%, а к 30 мин – на 40% по сравнению с интактной группой. Величина РУИЛЖ снижалась на 40,5% к 15 мин ишемии миокарда и на 41,2% по сравнению с аналогичными показателями интакта. Введение гипертрила животным с ОИМ приводило к нормализации работы сердца, повышая значения рабочих индексов левого желудочка (РИЛЖ и РУИЛЖ) в течение 30 мин эксперимента в пределах 38,6...51 и 53,3...62,4% соответственно. Введение метопролола животным с ОИМ приводило к депрессии рабочих индексов левого желудочка по сравнению с группой контроля. Так, рабочий ударный индекс левого желудочка у животных с ОИМ на фоне введения метопролола был, в среднем, на 26% ниже значения контрольных животных и на 55...57% ниже значения интактных животных. Введение гипертрила в условиях острой ишемии миокарда приводило также к нормализации и такого показателя функциональной активности сердца, как давление в левом желудочке, повышая его до значений здоровых животных. Референс-препарат метопролол не оказывал достоверного влияния на этот показатель.

Моделирование ОИМ сопровождается выраженными изменениями функции сердца, кардио- и системной гемодинамики – резким повышением частоты сердечных сокращений, повышением артериального давления на фоне увеличения общего периферического сопротивления сосудов – компенсаторно-приспосабливаемой реакции к острой нехватке кислорода. ОИМ сопровождалась снижением сердечного индекса за счет уменьшения ударного объема и систолического индекса, а также снижения давления в левом желудочке и уменьшением рабочих индексов – ишемической дисфункцией левого желудочка. Анализ исследуемых показателей общей и кардиогемодинамики в группах животных с ОИМ, получавших медикаментозное лечение, выявил определенные отличия в действии гипертрила и метопролола, определяющие, возможно, разный механизм их кардиопротективного действия.

Назначение гипертрила животным с ОИМ способствовало улучшению основных показателей системной и кардиогемодинамики, уменьшению пред- и постнагрузки на сердце. В отличие от гипертрила, защитное действие метопролола в условиях острой ишемии миокарда проявлялось только в уменьшении преднагрузки на сердце (замедление сердечного ритма, уменьшение ударного объема крови).

Выводы. Введение гипертрила дозой 2,5 мг/кг внутривенно кроликам с ОИМ приводило к замедлению сердечного ритма на 27%, снижению АД на 20%, уменьшению общего периферического сопротивления сосудов на 33...38%. Гипертрил нормализует функции левого желудочка в условиях ОИМ (увеличение рабочего индекса на 38,6...51% и рабочего ударного индекса левого желудочка на 53,3...62,4%, а также повышение давления в левом желудочке на 20% в течение 30 мин ишемии), что отличает его от традиционных β -адреноблокаторов, уменьшающих работу левого желудочка. Гипертрил вызывает увеличение ударного объема на 20...23%, систолического индекса – на 37...22,2% и сердечного индекса – на 26,8...22,3% в условиях острой ишемии миокарда. Гипертрил за счет кардиопротективных механизмов, направленных на снижение как пред-, так и постнагрузки на сердце в условиях острой ишемии, по всей видимости, способен улучшать не только систолическую, но и диастолическую функцию левого желудочка в условиях острой ишемии миокарда. Кардиопротективное действие референс-препарата «Метопролол» (10мг/кг, в/в) направлено на уменьшение преднагрузки на сердце в условиях острой ишемии. Гипертрил – новый антиангинальный препарат, проявляющий сочетанные свойства кардиоселективного β_1 -адреноблокатора и периферического вазодилататора.

Рекомендовано до друку комісією з біоетики

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев Ф.Т. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН / Ф.Т. Агеев // Сердечная недостаточность. – 2005. – № 2. – С. 52–78.
2. Аронов Д.М. Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний – интерполяция на Россию / Д.М. Аронов // Сердце. – 2002. – Т. 1, № 3. – С. 109–113.
3. Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакология метопролола / Ю.Б. Белоусов, А.Н. Грацианский. – М., 1997. – 164 с.
4. Доклиническое изучение специфической активности потенциальных нейропротективных препаратов / И.С. Чекман, Ю.И. Губский, И.Ф. Беленичев и др.: метод. рекомен. К., 2010. – 81 с.
5. Коняхин А.Ю. Современные патогенетические подходы к коррекции ишемии миокарда: дисс. докт. мед. наук. – М., 2007. – 347 с.
6. Рылова А.К. Терапия β -блокаторами в специальных группах пациентов, страдающих ХСН: обзор результатов анализа в подгруппах исследований CIBIS 11, COMET, COPER-NICUS, MERIT HF / А.К. Рылова, А.В. Розанов // Сердце. – 2003. – № 4. – С. 190–196.
7. Мазур И.А. Патент РФ №2404974 СО7Д, А61К 31/41 и Патент України №92692 / И.А. Мазур, И.Ф. Беленичев, Л.И. Кучеренко, И.С. Чекман – Заявлено 20.04.2009. – Опубл. 13.04.2010 МПК (2009) СО7Д 231/00, А61 К/31/41.
8. Подзолков В.И. β -адреноблокаторы и периферический кровоток / В.И. Подзолков, В.И. Павлов, В.А. Булатов // Кардиология. – 2004. – № 4. – С. 38–42.
9. Стефанов А.В. Доклинические исследования лекарственных средств / А. В. Стефанов. – К.: Авиценна, 2002. – 568 с.
10. Чекман И.С. Некоторые аспекты кардиопротективного действия потенциального антиангинального препарата «МТ» при моделировании острой ишемии миокарда / И.С. Чекман, И.Ф. Беленичев, И.А. Мазур // Запор. мед. журн. – 2010. – Т. 12. – № 3. – С. 198–202.
11. Шалаев С.В. Бета-адреноблокаторы в лечении острых коронарных синдромов (или нужно ли доказывать доказанное?) / С.В. Шалаев // Consilium Medicum. – 2001. – № 10. – С. 469–472.
12. Anderson B. Heart rate dependency of cardiac performance in heart failure patients treated with metoprolol / B. Anderson, S. Stromblad, M. Lomsky, F. Waangstein // Eur Heart J. – 1999. – Vol. 20. – P. 575.
13. Anversa P. Ischemic myocardial injury and ventricular remodelling / P. Anversa, X. Zang, G. Olivetti, J. Capasso // Cardiovasc. Res. 2009. – Vol. 27. – P. 145–157.
14. Beta-blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction: I. mortality results // JAMA. – 2007. – Vol. 247. – P. 1707–1714.
15. Brophy J. β -blockers in congestive heart failure: a Bayesian meta-analysis / J. Brophy, L. Joseph, J. Rouleau // Ann Intern Med. – 2001. – № 134. – P. 550–560.
16. Chen J. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma / J. Chen, M. Radford, Y. Wang et al. // J. Am Coll Cardiol. – 2010. – Vol. 37. – P. 1950–1956.
17. Cockcroft J. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for L-arginine / NO-dependent mechanism / J. Cockcroft, P. Chowenczyk, S. Brett et al. // J. Pharmacol Exp Therapeutics. – 2005. – Vol. 274. – P. 1067–1071.
18. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. The task force on β -blockers of European Society of Cardiology // Eur.Heart.J. – 2007 – Vol.25. – P. 1341–1362.
19. Packer M.

Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure / M. Packer // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol.31, № 344(22). – P. 1651–1658. 20. Shaddy R. Carvedilol for Children and Adolescents With Heart Failure / R. Shaddy // JAMA. – 2007. – Vol.298, №9. – P. 1171–1179. 21. White W. Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics / W. White. – New Jersey: Humana Press, 2011. – P. 308.

Стаття надійшла до редколегії 24.04.13

ВПЛИВ НОВОГО ПРЕПАРАТУ “ГІПЕРТРИЛ” НА ПОКАЗНИКИ КАРДІО- ТА СИСТЕМОЇ ГЕМОДИНАМІКИ КРОЛІВ З ГОСТРОЮ ІШЕМІЄЮ МІОКАРДА

**І.С. ЧЕКМАН², І.Ф. БЄЛЕНІЧЕВ¹, Л.І. КУЧЕРЕНКО¹, І.А. МАЗУР¹,
Ю.А. ВОЛЧЕК¹, Е.А. НАГОРНА², Н.В. БУХТІЯРОВА¹, Н.В. ПАРНЮК¹**

Запорізький державний медичний університет, НВТ «Фарматрон»

Національний медичний університет ім. О. Богомольця

Новий антиангінальний препарат «Гіпертрил» (МТ) (похідне 4-аміно-1,2,4-тріазолу), створений на НВО «Фарматрон» (президент – професор І.А. Мазур), за рахунок кардіопротективних механізмів, скерованих на зниження як перед-, так і постнавантаження на серце, покращує показники системної і кардіогемодинаміки в умовах гострої ішемії. Введення гіпертрилу кролям з гострою ішемією міокарда дозою 2,5 мг/кг внутрішньовенно зумовлює сповільнення серцевого ритму, зниження артеріального тиску і зменшення загального периферичного опору судин. Гіпертрил відновлює функції лівого шлуночка, що виражається в збільшенні робочого індексу лівого шлуночка і робочого ударного індексу лівого шлуночка, підвищенні тиску в лівому шлуночку на 20%. Гіпертрил спричинює збільшення ударного об'єму, систолічного та серцевого індексів. Кардіопротективна дія референс-препарату «Метопролол» (10 мг/кг) зумовлена переважно зменшенням переднавантаження на серце.

Ключові слова: гіпертрил, ішемія міокарда, кардіо- і системна гемодинаміка, кардіопротекція

IMPACT OF NEW MEDICATION «GIPERTRIL» ON THE INDEXES OF HEART AND SYSTEM HEMODYNAMICS IN RABBITS WITH ACUTE MYOCARDIAL ISCHEMIA

**I. CHEKMAN², I. BELENICHEV¹, L. KUCHERENKO¹, I. MAZUR¹,
YU. VOLCHEK¹, E. NAGORNAYA², N. BUKHTIYAROVA¹, N. PARNYUK¹**

¹Zaporozhye State Medical University

²Scientific-and-Production Corporation «Pharmatron»

National Medical University named after A.Bogomolets

New antianginal medication «Gipertril» (MT) (derivative of 4-amino-1,2,4-triazole), product of Scientific Production Association «Pharmatron» (president – professor I.A. Mazur) due to cardioprotective mechanisms directed on the decrease of both preload and post-load on heart improves indexes of the system hemodynamics and heart hemodynamics in the conditions of acute myocardial ischemia (AMI). AMI was induced in outbred rabbits by intravenous injection of caffeine – sodium benzoate solution in dose 25 mg/kg and then 3 minutes later adrenaline hydrochloride was introduced intravenously at the rate of 0,2 mg of pure adrenaline per kg. Intravenous introduction of «Gipertril» to the rabbits with AMI in the dose of 2,5 mg/kg 30 min before introduction of caffeine – benzoate resulted in significant decrease of general peripheral vascular resistance (GPVR) by 30% as compared with the control group that testifies to vasodilating effect of this medication. Introduction of metoprolol as opposed to «Gipertril» increased GPVR in animals with AMI. In groups of animals, which received «Gipertril» and metoprolol, decrease of heart rate was noted that is the medication showed negative chronotropic effect typical of all β -adrenoceptor antagonists, decreasing pre-load on heart in the period of acute ischemia. In the group which received «Gipertril» heart rate was significantly lower by 27% over all period of the experiment as compared with the control group. In the group which received metoprolol heart rate was significantly lower by 24% as compared with the control values. «Gipertril» introduction resulted in significant increase of stroke

volume (SV) by 20–23% on 15–30th minutes of myocardial ischemia. At the same time significant increase of cardiac index (CI) by 26–22% (15th and 30th minutes of myocardial ischemia correspondingly) was recorded as compared with the group of untreated animals as well as increase of stroke volume index (SVI) by 37% and 22% at the proper moments of registration. «Gipertril» and metoprolol influenced with different intensity on minute blood volume (MBV) in AMI. In AMI experimental group, which received metoprolol, significant decrease of MBV was observed as compared with the control group data on 15th and 30th minutes of the experiment (by 27% and 29% correspondingly). Animals with AMI which received «Gipertril» did not show significant MBV changes as compared with untreated animals (tendency to decrease).

Introduction of «Gipertril» to AMI animals resulted in normalization of heart activity increasing the values of left ventricular work index (LVSI) and left ventricular stroke work index (LVSWI) during 30 minutes of the experiment in measures of 38,6–51% and 53,3–62,4% correspondingly. Introduction of metoprolol to AMI animals resulted in depression of LVSI as compared with the control group. LVSWI in AMI animals against background of metoprolol administration was on average by 26% lower than in the control group and by 55–57% lower than value in intact animals. Introduction of «Gipertril» under AMI resulted also in normalization of such parameter of heart functional activity as left ventricle pressure, increasing it up to the healthy animals' values. The reference medication metoprolol did not influence significantly on this value.

Cardioprotective action of the reference medication «Metoprolol» (10 mg/kg) is connected generally with diminishing of pre-loading on the heart.

Key words: gipertril, myocardial ischemia, cardio- and system hemodynamics, cardioprotection.