



УДК 615.45:615.22:615.03

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ КАРДИОЦИТОПРОТЕКТОРЫ. ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ИХ ОСНОВЕ

**А.А. ТЕСЛЕВ, В.В. СОРОКИН  
С.А. МИНИНА, М.А. БУРАКОВА  
Е.М. ПУЧКОВА**

*Санкт-Петербургская  
государственная  
химико-фармацевтическая  
академия*

*e-mail:  
andrew.teslev@pharminnotech.com*

В статье представлен обзор технологических аспектов создания современных метаболических кардиоцитопротекторов, предназначенных для лечения и профилактики ишемической болезни сердца (ИБС). Описаны их свойства и технологии, исходя из представлений об особенностях их действия и технологических подходов в разработке и производстве лекарственных препаратов на их основе. Показаны возможности применения современных фармацевтических технологий для повышения эффективности лечения ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, цитопротекторы, антиоксиданты, разработка состава, разработка технологии, лекарственные формы, таблетки.

Первоначальные результаты применения неспецифических активаторов обмена веществ привели к тому, что метаболическая терапия на некоторое время выпала из методов лечения и профилактики ИБС. Лишь с раскрытием механизмов нарушения метаболизма при ишемии появилась возможность целенаправленно влиять на эти процессы. Этим было положено начало новому направлению антиангинальной терапии – миокардиальной цитопротекции. Его идея заключается в переключении метаболизма ишемизированного миокарда с окисления жирных кислот (ЖК) на более экономичный путь утилизации глюкозы, в результате которого снижается потребность миокарда в кислороде и повышается устойчивость клеток к ишемии [1].

В последние годы интерес к метаболической кардиопротекции заметно возрос. С одной стороны, это обусловлено ограниченными возможностями традиционной фармакотерапии. Препараты, влияющие на гемодинамические параметры, эффективны, преимущественно когда речь идет о профилактике приступов стенокардии, но фактически не защищают клетку миокарда от метаболических изменений, которые составляют основу прогрессирования патологического процесса [2]. С другой стороны, формируются новые представления об ишемии как сущности проявления ИБС [1]. По мнению Р.А. Poole-Wilson, ишемия является не только результатом нарушения баланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, но и результатом нарушения энергообеспечения миокарда и равновесия между использованием АТФ и кровоснабжением [3, 4]. Недостаток же кислорода вызывает изменения метаболизма кардиомиоцитов. лишневская В связи с этим назначение кардиоцитопротекторов с целью защиты миокарда при ишемии является патогенетически обусловленным [5].

**Целью** настоящего исследования является обзор свойств и технологий современных метаболических кардиоцитопротекторов, применяемых для профилактики и лечения ИБС, исходя из представлений об особенностях их действия и технологических аспектах разработки и производства лекарственных препаратов на их основе.

Кардиоцитопротекторы являются препаратами различных химических групп, их механизм действия включает в себя улучшение клеточного энергетического метаболизма и уменьшение содержания пероксидов в сосудистой стенке и крови.

Классификации кардиоцитопротекторов по локализации фармакологического эффекта представлены в работах [1, 6, 7, 8, 9].

### 1. Внутримитохондриальные цитопротекторы:

#### 1.1. Средства, тормозящие окисление ЖК

Наиболее изученными препаратами, блокирующими окисление свободных ЖК, являются р-FOX-ингибиторы (partial fatty and oxidation inhibitors), к которым относятся широко распространённые в СНГ триметазидин и мельдоний [6].

На сегодняшний день триметазидин достаточно хорошо изучен и широко используется в клинической практике [6,9]. Не влияя на параметры гемодинамики, препарат оказывает антиишемическое действие, уменьшая количество приступов стенокардии и увеличивая время нагрузки, способствует уменьшению частоты и продолжительности эпизодов безболевой ишемии миокарда, улучшению общей и локальной сократимости, оказывает непрямо антиокси-



дантное действие, повышая активность защитных антиоксидантных систем и уменьшая процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) [4, 9]. Его клиническая эффективность доказана как при монотерапии, так и в составе комплексного лечения (клинические исследования TRIMPOL-I, ТАСТ, ТРИУМФ, ПРИМА и др.) [6,10]. Применение триметазида при стабильной стенокардии одобрено рекомендациями Европейского кардиологического общества [6, 10]. Описан способ получения пролонгированной композиции триметазида дигидрохлорида, включающий следующие технологические стадии: а) смешение триметазида, поливинилпирролидона и кальция фосфата дигидрата, увлажнение полученной смеси водой, гранулирование и сушка; б) смешение полученного гранулята с гидроксипропилметилцеллюлозой (ГПМЦ); в) опудривание смеси магния стеаратом и коллоидным диоксидом кремния; г) прессование [11].

Запатентована матрица для получения таблеток с пролонгированным высвобождением триметазида, содержащая комбинацию нескольких производных целлюлозы, выбранных из ГПМЦ и гидроксипропилцеллюлозы (ГПЦ), в сочетании с Пласдоном S-630. Порошки триметазида, лактозы, ГПМЦ, кальция фосфата дигидрата, кремния диоксида, МКЦ и Пласдона S-630 смешивают, увлажняют 5,5% раствором ГПЦ, гранулируют, сушат, проводят сухое гранулирование, опудривают смесью соли стеариновой кислоты и талька, прессуют и наносят плёнообразующую суспензию в псевдооживленном слое. Недостатками такого способа являются довольно сложные составы и способы получения и, особенно, высокие температуры, которым подвергаются смеси ингредиентов при получении указанных композиций [11].

Разработана матричная таблетка, содержащая триметазидин, полимер метакриловой кислоты, воск и вспомогательные вещества. На таблетки-ядра наносят плёночное покрытие. Такая лекарственная форма (ЛФ) обеспечивает пролонгирование антиишемического эффекта до 8 или 12 ч и прием препарата 1 или 2 раза в сутки [11].

Мельдоний – синтетический аналог  $\gamma$ -бутиробетаина, является конкурентным ингибитором гамма-бутиробетаингидроксилазы – фермента, ответственного за биосинтез карнитина, в результате чего средство нарушает транспорт ЖК в митохондрии и, следовательно, меньшее их количество вступает в реакции окисления [1, 12]. С одной стороны, он вызывает ограничение транспорта в клетки активированных форм ЖК, с другой – задерживает их накопление внутри клеток [13].

Известно использование фармацевтических композиций, содержащих мельдоний и соли кислоты янтарной, в твёрдой и жидкой ЛФ (патент RU №2005125660) [13]. Существует также фармацевтическая композиция, содержащая D-глюкуроновую кислоту, мельдоний и изотонический раствор [14].

Принимая во внимание важность изменений антиоксидантного статуса как одного из важнейших путей повышения антиишемической активности, можно считать необходимым повышение антиоксидантного действия препарата за счёт введения дополнительной антиоксидантной группы или введения других субстанций, обладающих подобным эффектом [13].

Ещё одним представителем класса ингибиторов окисления свободных ЖК является ранолазин. Наряду с частичной блокадой свободных ЖК препарат стимулирует гликолиз, вызывает селективное ингибирование позднего натриевого потока, снижает индуцированную ишемией перегрузку клетки натрием и кальцием, тем самым улучшая перфузию и функциональные возможности миокарда. Ранолазин показал высокую антиишемическую активность у больных со стабильной стенокардией в качестве монотерапии (исследование MARISA) и в комбинации с бета-адреноблокатором (CARISA). Препарат обладает не только антиишемической, но и достаточной антиаритмической активностью [2, 15]. Он выпускается как для перорального, так и для внутривенного применения, но только таблетированная ЛФ с замедленным высвобождением (SR) по 500 мг и 1000 мг используются в клинической практике [15].

Запатентована ЛФ замедленного высвобождения, содержащая ранолазин, рН-независимое связующее вещество (ГПМЦ) и один или несколько наполнителей (например, целлюлозу микрокристаллическую – МКЦ). Данный состав обеспечивает пролонгирование эффективного уровня ранолазина в плазме крови, по меньшей мере, в течение 12 ч [16].

Разработана ЛФ ранолазина замедленного высвобождения, в которой препарат находится в капсулированной ЛФ, включающий микросферы, содержащие ранолазин, покрытый МКЦ и полимерами, обеспечивающими замедленное высвобождение.

Известны препараты (патент US 6503911 B2) замедленного высвобождения ранолазина, которые включают смесь ранолазина и частично нейтрализованного рН-зависимого связующего вещества, при помощи которого осуществляется контролирование скорости растворения ранолазина в водной среде во всем интервале значений рН среды желудка и кишечника. Было установлено, что в этом случае для получения дозированной ЛФ необходимо, по крайней мере, одно рН-зависимое связующее в сочетании с рН-независимым [16].



### 1.2. Средства, оказывающие прямую стимуляцию окисления глюкозы

Дальнейший поиск средств метаболического действия привёл к появлению новых кардиопротекторов, среди которых большой интерес вызывает отечественный метаболический препарат этилметилгидроксипиридина сукцинат [17]. В ряде исследований было показано его положительное действие при остром коронарном синдроме, стабильной стенокардии, застойной сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, при некоторых видах аритмии [17].

Принципиальным отличием этилметилгидроксипиридина сукцината от триметазида является его способность активировать сукцинатдегидрогеназный путь окисления глюкозы, что переключает клеточный метаболизм в условиях гипоксии на более кислородосберегающее направление энергообмена, нежели триметазидин [2, 9]. В то же время препарат обладает выраженной антиоксидантной активностью, что позволяет при его использовании значительно уменьшить клинические проявления окислительного стресса [2]. В локальных исследованиях препарат показал высокую антиишемическую и антиаритмическую эффективность при острых и хронических формах ИБС, а также у больных с сахарным диабетом [2, 6, 8]. Использование этилметилгидроксипиридина сукцината защищает ишемизированные ткани от последствий окислительного стресса и способствует сохранению их функциональной активности [8].

Препарат выпускается в форме раствора для инъекций, таблеток и твёрдых желатиновых капсул. Его недостатком в форме 5% водного раствора является невысокая стабильность, в частности повышенная цветность раствора.

Составы твёрдых ЛФ на его основе также не всегда являются рациональными. Описанные в патенте RU 2065299 С1 таблетки содержат высокий процент вспомогательных веществ. Ядро таблетки характеризуется высоким содержанием крахмала картофельного и глины белой, при этом их сочетание не обеспечивает стабильного качества таблеток, даже на стадии изготовления ядро таблеток желтеет. Покрытие таблеток оболочкой на основе метилцеллюлозы, твина-80 и титана диоксида существенно усложняет технологию получения ЛФ [18].

В патенте RU 2144822 С1 описан состав массы для инкапсулирования, содержащей этилметилгидроксипиридина сукцинат, крахмал, ПВП, магния стеарат и тальк, при этом содержание крахмала почти эквивалентно содержанию действующего вещества. Этот состав также не обеспечивает качество инкапсулируемой смеси (содержимое капсул кремоватого цвета) [18].

В патенте RU 2145855 С1 приведен состав порошка в капсулах, содержащий действующее вещество, крахмал, ПВП, МКЦ и лактозу, который также не обеспечивает стабильного качества порошка, суммарное содержание лактозы и крахмала от 29% до 53% приводит к пожелтению массы, несмотря на введение в состав МКЦ [18].

Введение в составе этилметилгидроксипиридина сукцината кислоты янтарной в качестве стабилизатора повышает качество гранулированных порошков, а также улучшает их технологические свойства при производстве. Механизм стабилизации соединения в литературе не описан, однако можно предположить, что добавление избытка кислоты янтарной предотвращает гидролиз субстанции, которая является её солью, что способствует повышению стабильности ЛФ. Кроме этого, являясь эндогенным метаболитом, она выполняет определенную биологическую роль, участвуя в энергетическом метаболизме клеточных мембран [18].

Некоторые составы как водного раствора для инъекций, так и таблетки и гранулированный порошок в капсулах содержат трилон-Б (до 0,2 масс.%). В состав таблеток также включают натрия крахмал гликолят в качестве супердезинтегранта и коллидон сL [18].

Увеличение стабильности растворов для инъекций этилметилгидроксипиридина сукцината обеспечивается введением в состав натрия метабисульфита, что позволяет увеличить срок годности препарата до 3 лет и более, улучшить параметры цветности раствора в течение всего срока годности при сохранении других параметров качества, что позволяет говорить об улучшении качества данной ЛФ [19].

Раствор для инъекций, содержащий этилметилгидроксипиридина сукцинат, кислоту янтарную, трилон Б и воду для инъекций неудобен при необходимости инфузионного капельного введения, поскольку требует дополнительных разбавлений. Удобным для применения, стабильным и эффективным является его изотонический раствор для инфузионного введения [20].

Предложена антиоксидантная и иммуностимулирующая композиция в виде порошка, включающая этилметилгидроксипиридина сукцинат, лития аскорбат и литонит. Получен малотоксичный препарат, обладающий высокой антиоксидантной активностью в сочетании с иммуностимулирующими свойствами [21].

За последние два десятилетия созданы и другие препараты, потенциально способные оказывать цитопротективный эффект за счет ингибирования карнитин-пальмитоил-трансферазы-I (пергексиллин, этмоксир, оксфеницин, метилпальмоксират и др.) и прямой активации пируватдегидрогеназного комплекса (дихлороацетат). Эти препараты изучались в



эксперименте, у некоторых из них выявлены нежелательные побочные эффекты, поэтому перспективы их клинического использования пока являются не совсем определёнными [1].

Прямые ингибиторы карнитинпальмитоилтрансферазы-I пергекселин и этмоксир нарушают перенос длинноцепочечных ацильных групп на карнитин, что приводит к блокаде образования ацилкарнитина. Вследствие этого падает внутримитохондриальный уровень ацил-КоА и уменьшается соотношение НАДН<sub>2</sub>/НАД, что сопровождается стимуляцией окисления глюкозы. Существуют отдельные данные о положительном влиянии препаратов на состояние обменных процессов и сократительную способность миокарда [2]. Для усиления фармакологического эффекта предложено использовать нитратные соли пергекселина.

К числу препаратов, способных уменьшить потребление ЖК, относится также кислота никотиновая. Ингибируя липолиз, она снижает концентрацию свободных ЖК в плазме крови, стимулируя тем самым процессы утилизации глюкозы и лактата в миокарде. Имеются положительные результаты экспериментальных и небольших клинических исследований, однако крупных плацебоконтролируемых исследований эффективности кислоты никотиновой не проводилось. Кроме того, многочисленные побочные эффекты ограничивают ее широкое клиническое применение [1].

К группе неспецифических активаторов метаболизма относится и кокарбоксилаза – коферментная форма витамина В<sub>5</sub>, в присутствии которой происходит декарбоксилирование пирувата. Известно, что комплекс витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>3</sub> и РР положительно влияет на метаболизм глюкозы, однако изолированное применение какого-либо из этих витаминов не оказывает должного эффекта, более того, чрезмерное применение кокарбоксилазы может привести к гиповитаминозу В<sub>2</sub>.

### 1.3. Средства, стимулирующие цитохромную цепь

Коэнзим Q<sub>10</sub> (убихинон) является эндогенным антиоксидантом и антигипоксантом с антирадикальным действием. Он защищает липиды биомембран от перекисного окисления, предохраняет ДНК и белки организма от окислительной модификации. Его защитная роль при ИБС обусловлена участием в процессах энергетического метаболизма кардиомиоцита и антиоксидантными свойствами.

Клинические исследования последних десятилетий показали терапевтическую эффективность коэнзима Q<sub>10</sub> в комплексном лечении ИБС, артериальной гипертензии, атеросклероза. В терапии больных ИБС его приём может сочетаться с бета-адреноблокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Однако препарат малоэффективен у больных с низкой толерантностью к физической нагрузке и при наличии высокой степени стенозирования коронарных артерий [9].

Коэнзим Q<sub>10</sub> является липофильным соединением, практически нерастворимым в воде, и его биологическая доступность в различных ЛФ при их применении *per os* невелика, вследствие чего среди недостатков указанного средства можно выделить низкую лечебно-профилактическую эффективность [22].

Биодоступность лекарственных препаратов, содержащих малорастворимые субстанции, может быть ограничена их степенью растворимости. Разработан способ увеличения растворимости коэнзима Q<sub>10</sub> при образовании комплексов с β-циклодекстрином [22]. Известны также бинарные твердодисперсные композиции коэнзима Q<sub>10</sub> с гидрофильными полимерными носителями, в частности поливинилпирролидоном К-30, ГПЦ, и полоксамером 188 [23].

В настоящее время создана наноконпозиция в виде твёрдой дисперсной системы коэнзима Q<sub>10</sub> с полиэтиленгликолем (ПЭГ), обеспечивающая повышение биодоступности коэнзима Q<sub>10</sub> и хорошо подходящая для создания твёрдых ЛФ с контролируемым высвобождением. Данная наноконпозиция является дисперсной системой ПЭГ с коэнзимом Q<sub>10</sub> с размером частиц 48-200 нм, в которой массовое соотношение ПЭГ и коэнзима Q<sub>10</sub> находится в пределах от 1:1 до 15:1. Данная система обеспечивает увеличение биодоступности коэнзима Q<sub>10</sub> более чем в 2 раза по сравнению с субстанцией коэнзима Q<sub>10</sub> и пригодна для получения твёрдой дозированной ЛФ (таблеток) [22].

### 2. Средства, осуществляющие транспорт энергетического субстрата в митохондрии:

40 лет назад D. Sodi-Pallares было предложено использовать в лечении больных инфарктом миокарда поляризующую смесь, содержащую глюкозу, инсулин и хлорид калия. За прошедшие годы отношение к поляризующей смеси менялось, однако недавний метаанализ результатов многочисленных рандомизированных исследований показал, что введение поляризующей смеси снижает смертность от инфаркта миокарда на 28%. Имеются данные о целесообразности включения в состав поляризующей смеси магния сульфата [1].

Некоторое время назад большой популярностью пользовался фосфокреатин как препарат, способный восполнить дефицит эндогенного фосфокреатина у больных ИБС и тем самым создать условия для ферментативного ресинтеза АТФ. Проведено достаточно много исследова-



ний его эффективности при ИБС, однако результаты их были противоречивы. Кроме этого, до сих пор нет единого мнения относительно доз и схем его назначения. Эти обстоятельства не дают возможности для широкого клинического применения фосфокреатина у больных ИБС [1].

Непрямой ингибитор окисления жирных кислот L-карнитин является эндогенным соединением и образуется из лизина и метионина в печени и почках. Он играет важную роль в переносе длинноцепочечных ЖК через внутреннюю мембрану митохондрий, в то время как активация и проникновение низших ЖК происходит без карнитина. Кроме того, карнитин играет ключевую роль в образовании и регуляции уровня ацил – КоА. Накоплены данные о потенциальной способности L-карнитина и его аналогов оказывать кардиопротективный эффект за счет удаления из митохондрий избытка ацил-КоА, благодаря чему стимулируется утилизация углеводов. В одном из самых больших исследований с применением карнитина – CEDIM было показано, что длительная терапия карнитином в достаточно высоких дозах у больных с инфарктом миокарда ограничивает дилатацию левого желудочка [1, 2].

В то же время высказывается и противоположное мнение: карнитин, как переносчик ЖК, увеличивает удельный вес их окисления в общем метаболизме клетки, повышая потребность миокарда в кислороде. На сегодняшний день клинических данных, подтверждающих целесообразность приёма карнитина в составе терапии ИБС пока недостаточно [1].

Хорошо известны фармацевтически приемлемые производные L – карнитина или ацил-L – карнитина, включаемые в состав твёрдых ЛФ. Наиболее предпочтительными из них являются ацетил – , пропионил – , бутирил – , валерил – и изовалерил – L – карнитин [24].

### 3. Средства, стимулирующие анаэробный гликолиз:

Тиотриазолин, обладает как метаболическим, так и антиоксидантным эффектом. В основе его антиишемического эффекта лежит способность усиливать компенсаторную активацию анаэробного гликолиза, снижать степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса с сохранением внутриклеточного пула АТФ, стабилизировать метаболизм кардиомиоцитов. В то же время тиотриазолин активизирует антиоксидантную систему ферментов и тормозит процессы ПОЛ в ишемизированных участках миокарда [2].

Тиотриазолин активизирует антирадикальные ферменты – супероксиддисмутазу и каталазу, глутатионпероксидазу способствует экономизации расхода токоферола [2, 25]. Препарат тормозит образование начальных и конечных продуктов реакции ПОЛ в патологически измененных тканях, тем самым защищает структурно-функциональную целостность мембран кардиомиоцитов, снижает чувствительность к действию катехоламинов и повышает устойчивость кардиомиоцитов к гипоксии [2]. Была показана эффективность тиотриазолина при различных формах ИБС. Кроме того, тиотриазолин существенно повышает эффективность базисных средств терапии, особенно в гериатрической практике [25]. Кроме антиоксидантного и антиишемического действия препарат обладает мембраностабилизирующим, противовоспалительным, иммуномодулирующим, гепатопротекторным, нейропротекторным и нефропротекторным действием. Однако механизм действия препарата еще не достаточно изучен [2, 25].

Лекарственные средства на основе тиотриазолина известны в формах раствора для инъекций, таблеток и глазных капель.

### 4. Антиоксиданты и митохондриальные цитопротекторы, обладающие антиоксидантными свойствами:

Участие свободных радикалов в патологиях сердечнососудистой системы в настоящее время не вызывает сомнений. При гипоксии (ишемии) миокарда окислительные процессы в митохондриях кардиомиоцитов не доходят до конца, в результате накапливаются промежуточные метаболиты цикла Кребса, легко подвергающиеся восстановлению с образованием свободных радикалов и перекисных соединений, угнетающих систему антиоксидантной защиты. Создаётся парадоксальная ситуация – уменьшение количества кислорода в клетке приводит к увеличению кислородных радикалов [2]. В связи с этим в течение многих лет стоит вопрос о необходимости включения в схему терапии ИБС антиоксидантов.

Среди механизмов действия препаратов, позволяющих противостоять оксидативному стрессу, выделяют:

- а) инактивацию свободных радикалов и уменьшение их образования,
- б) восстановление антиоксидантов,
- в) опосредованную антиоксидантную активностью (препараты не являются антиоксидантами, но способны либо активировать антиоксидантную систему, либо повышать эффективность природных антиоксидантов, либо препятствовать окислению потенциальных субстратов) [2, 9].

Эмоксипин является синтетическим антиоксидантным средством, обладающим широким спектром биологического действия. Он активно взаимодействует с перекисными радикалами липидов, гидроксильными радикалами пептидов, стабилизирует клеточные мембраны.



Может комбинироваться с изосорбида – 5 – мононитратом, что позволяет достичь большего антиангинального и противоритмического эффектов, предотвратить развитие сердечной недостаточности [9]. Препарат увеличивает содержание цАМФ и цГМФ в клетках, благоприятно воздействуя на процессы обмена энергии, нарушенные при ишемии/гипоксии. Опыт парентерального применения эмоксипина у больных с острым инфарктом миокарда на фоне традиционной терапии показал, что препарат существенно улучшал клиническое течение болезни, снижал частоту фатальных осложнений, увеличивал выживаемость больных в острый и подострый период инфаркта [17].

Витамин Е способен встраиваться в липидный слой клеточных мембран и оказывать мембранопротективный и мембраностабилизирующий эффект. Он также стабилизирует мембраны лизосом, улучшает процессы тканевого дыхания в мембранах митохондрий, снижает активность мембранных фосфолипаз, стабилизирует работу  $Ca^{2+}$ -АТФ-азы, препятствуя перегрузке клеток кальцием. В исследованиях показано, что альфа-токоферол в комплексной терапии инфаркта миокарда способствует ограничению зоны инфаркта, уменьшает количество нарушений ритма, в том числе реперфузионных. Изучается эффективность витамина Е у больных хронической ИБС, однако данные проведенных исследований не позволяют пока прийти к единому мнению, в том числе и относительно дозы препарата. Тем не менее, все чаще встречаются рекомендации включать его в комплекс лечения больных стабильной стенокардией, что обусловлено, по-видимому, его влиянием не столько на миокард, сколько на атеросклеротическую бляшку [2, 8].

Следует отметить, что отношение к антиоксидантным препаратам у специалистов двусмысленное. С одной стороны, патогенетическая обусловленность применения данного класса препаратов при ИБС не вызывает сомнений, с другой – в проведенных исследованиях не удалось убедительно доказать их эффективность. В частности, опубликованные результаты исследования Women's Antioxidant Cardiovascular Study (WACS), проводимого на протяжении 9,5 лет, показали отсутствие позитивного влияния витаминов С и Е и бета-каротина на прогноз жизни больных ИБС [2,26].

"Антиоксидантная терапия" гармонично вписывается в традиционные схемы лечения ИБС благодаря использованию таких препаратов, как статины, ИАПФ, карведилол, обладающих выраженным антиоксидантным действием. При этом благоприятные антиишемические, кардиопротективные и антиатеросклеротические эффекты "чистых" антиоксидантов (биофлавоноидов, полифенолов, витаминов, глутатиона, эмоксипина и др.), показанные на различных биологических моделях, в настоящее время не были продемонстрированы ни в одном крупном клиническом исследовании [27]. В нескольких проспективных плацебоконтролируемых исследованиях были показаны нейтральные и даже негативные эффекты витаминов [26, 27].

Имеются результаты многоцентрового исследования ARISE, показавшего эффективность липофильного антиоксиданта сукцибуккола в снижении риска развития кардиальной смерти, инфаркта миокарда и инсульта. Кроме того, препарат на 64% снижал риск развития сахарного диабета в группе обследования [2].

Было показано, что кверцетин способен существенно уменьшать как гемодинамические нарушения, так и объём некротических повреждений при острой ишемии и реперфузии сердца. Этот эффект обусловлен его мембраностабилизирующим действием, о чем свидетельствуют резкое торможение деградации мембранных фосфолипидов и уменьшение накопления свободных ЖК в ишемизированном миокарде, а также торможение активности липоксигеназ и антиоксидантный эффект [2].

Эти данные позволяют надеяться, что создание новых антиоксидантных средств окажется перспективным направлением профилактической медицины, в том числе, кардиологии [2].

Современным подходом в разработке эффективных и безопасных препаратов для лечения и профилактики ИБС является создание ЛФ, обладающих антиишемической, метаболической и антиоксидантной активностью, при этом имеющих минимальное число побочных эффектов [2].

На сегодняшний день отсутствует полная доказательная база по эффективности использования метаболических средств (пока только триметазидин и ранолазин рекомендованы Европейским обществом кардиологов к применению у больных ИБС), для некоторых не вполне ясны механизмы их антиишемического действия. Однако, то обстоятельство, что препараты, ещё вчера активно отвергавшиеся, включены сегодня в Европейские рекомендации по лечению ИБС (Guidelines on the management of stable angina pectoris) является показателем их перспективности и актуальности, а значит, продолжение работ по формированию метаболических средств в качестве отдельного класса лекарственных препаратов актуально [2].



## Литература

1. Полонецкий Л.З. Метаболическая терапия ишемической болезни сердца: от неспецифической активации метаболизма к миокардиальной цитопротекции / Л.З. Полонецкий, И.Л. Полонецкий, С.И. Латышев // РНПЦ «Кардиология». "Медицинская панорама". – 2002. – № 6. – С.12-17.
2. Лишневецкая, В.Ю. Метаболическая терапия при ИБС – из прошлого в будущее / В.Ю. Лишневецкая // CONSILLIUM MEDICUM UKRAINA. – 2008. – №1. – С.34-39.
3. Бобров, В.А. Лечение ишемической болезни сердца: новые ответы на старые вопросы / В.А. Бобров, И.В. Давидова, А.И. Макаревский // Здоров'я України. – 2011. – №1(16). – С.12-15.
4. Карташова, Е.А. Сравнительная оценка эффективности и безопасности применения триметазидина и милдроната в комплексной терапии ишемической болезни сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Е.А. Карташова. – Ростов-на-Дону, 2009.
5. Жернакова, Н.И. Клинико-экспериментальное исследование эффективности фосфокреатина при ишемии миокарда / Н.И. Жернакова, О.В. Ромащенко, Т.В. Горбач [и др.] // Научные ведомости БелГУ. Серия "Медицина. Фармация". – 2012.- №16 (135). – Вып. 19. – С.176-181.
6. Стаценко, М.Е. Использование метаболических средств в комплексной терапии ишемической болезни сердца / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, Б.А. Лемперт и др. // Лечащий врач. – 2012. – №3.
7. Колгунова, Т.Ю. Влияние кардиоцитопротективных препаратов на физическую толерантность больных хронической ИБС : автореф. дисс. ... канд. мед. наук : 14.00.06 / Т.Ю. Колгунова. – Курск, 2006. – 23 с.
8. Современный подход к цитопротекторной терапии: метод. пособие для врачей / под ред. Ю.Б. Белоусова.- М.: 2010. – 30 с.
9. Морозова, Т.Е. Метаболические лекарственные средства в кардиологической практике / Т. Е. Морозова // Лечащий врач. – 2008.- N 6.- С.48-51.
10. Алмазов, В.А. Антиишемическая эффективность триметазидина у больных со стабильной стенокардией / В.А. Алмазов, Е.В. Шляхто, Е.М. Нифонтов [и др.] // Кардиология. – 2000. – №6. – С.40-42.
11. Лекарственная форма триметазидина модифицированного высвобождения и способ её получения (варианты) : патент РФ 2410097 : МПК А61К31/495, А61К9/22, А61Р9/10, А61J3/10 / Н.Н. Авдонина, А.Т. Залялова ; опубл. 27.04.2010.
12. Михин, В.П. Милдронат в кардиологической практике – итоги, новые направления, перспективы / В.П. Михин, Ю.М. Поздняков, Ф.Е. Хлебодаров [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. -2012. – №11(1). – С.95-102.
13. Производное 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата – 5-бромникотинат 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионат калия, обладающее противоишемической активностью : патент RU 2 4 5 8 6 9 0 С 1 : МПК А61К 31/205, А61К 31/4406, А61Р 9/00 / Л.М. Даниленко, О.В. Харитонова, Л.Н. Сернов [и др.] ; опубл. 20.08.2012. – 6 с.
14. Средство для стимуляции гемопоэза: патент RU 2033152 С1 : МПК А61К31/15, А61К31/70 / Е.Д. Гольдберг, А.М. Дыгай, Е.В. Симанина [и др.] ; опубл. 20.04.1995. – 3 с.
15. Лупанов, В.П. Ранолазин при ишемической болезни сердца / В.П. Лупанов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии.- 2012.- №8(1). – С.103-109.
16. Фармацевтические препаративные формы замедленного высвобождения: патент RU 2384332 С2 : МПК А61К31/495, А61К47/32, А61К47/38, А61К9/22, А61Р9/00 / С. Састри, Я. Нишадхам ; опубл. 20.03.2010. – 10 с.
17. Егоров, И.В. Современные подходы к лечению ИБС в гериатрической практике / И.В. Егоров // Поликлиника. – 2011. -№2. – С.40-42.
18. Стабильный фармацевтический состав, содержащий мексидол : патент RU 2205640 С1 : МПК А61К31/44, А61К47/12, А61К9/00, А61Р9/10 / Л.Н. Сернов, С.Я. Скачилова ; опубл. 10.06.2003. – 7 с.
19. Фармацевтический состав для инъекций : патент RU 2380089 С2 : МПК А61К9/00, А61Р39/06 / О.Н. Торопцева, И.В. Морозова, Н.С. Минаева ; опубл. 27.01.2010. – 4 с.
20. Антиоксидантное и антигипоксантное средство на основе 6-метил-2-этил-3-гидроксипиридина сукцината : патент RU 2398583 С2 : МПК А61К31/4412, А61К33/14, А61Р39/06, А61К47/02 / Т.В. Трухачева, Ю.Г. Чернецкая, Г.О. Григорян [и др.] ; опубл. 10.09.2010. – 5 с.
21. Антиоксидантная и иммуностимулирующая композиция : патент RU 2444358 С1 : МПК А61К31/4412, А61К31/375, А61К31/455, А61Р39/06, А61Р37/04 / Е.И. Короткова, Е.В. Плотников ; опубл. 30.08.2010. – 3 с.
22. Нанодисперсная композиция с коэнзимом Q10 и способ её получения : патент RU 2411027 С1 : МПК А61К8/04, А61К31/122, В82В1/00 / О.Н. Пожарицкая, М.В. Карлина, А.Н. Шиков ; опубл. 24.06.2009. – 6 с.
23. Bhandari K.H., Newa M., Kim J.A., et al. Preparation, characterization and evaluation of coenzyme Q10 binary solid dispersions for enhanced solubility and dissolution. Biol. Pharm. Bull. – 2007. – V.30(6). – P.1171-1176.
24. Композиция для снижения содержания церамидов : патент RU 2203047 С2 : МПК А61К31/205, А61К31/7072, А61К45/00 / С. Моретти ; опубл. 27.04.2003. – 8 с.
25. Савченкова, Л.В. Клиническая фармакология тиотриазолина (обзор литературы) / Л.В. Савченкова, Д.А. Филатов, И.П. Белоусова // Український медичний альманах. – 2008. – Т.11, №3. – С. 212-217.
26. Ланкин, В.З. антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Ю.Н. Беленков // Кардиология. – 2004. -№2. – С.72-81.



27. Ашихмин, Я.И. Современные стратегии антиангинальной фармакотерапии хронической ишемической болезни сердца / Я.И. Ашихмин // Фарматека. – 2012. – №14. – С.54-59.

## **MODERN METABOLIC CARDIOCYTOPROTECTORS. TECHNOLOGICAL ASPECTS OF DEVELOPMENT OF DRUGS ON THEIR BASIS**

**A.A. TESLEV, V.V. SOROKIN  
S.A. MININA, M.A. BURAKOVA  
E.M. PUCHKOVA**

*Saint-Petersburg State Chemical-  
Pharmaceutical Academy*

*e-mail: an-  
drew.teslev@pharminnotech.com*

Review of technologies of development modern metabolic cardiocyt protectors for treatment and prevention of coronary disease is shown in the article. Main features of their compositions and technologies are given. The possibilities of application of modern pharmaceutical technology to improve the treatment of coronary disease are demonstrated.

Key words: coronary disease, cytoprotectors, antioxidants, formulations, development of technology, dosage form, tablets.