

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра фармакології та фармакотерапії**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ПСИХО- ТА
НЕЙРОТРОПНИХ ЕФЕКТІВ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРІВ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фм19(4,10д)-02
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Катерина КОЛІСНІЧЕНКО

Керівник: професор закладу вищої освіти кафедри
фармакології та фармакотерапії, д. фарм. н.,
професор Катерина ЩОКІНА

Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри
фармацевтичного менеджменту та маркетингу НФаУ,
д.фарм.н., професор Оксана ТКАЧОВА

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена аналізу психо- та нейротропних ефектів кардіоселективних β -адреноблокаторів. У роботі проведено порівняльне експериментальне вивчення впливу атенололу, метопрололу та бісопрололу на ЦНС інтактних щурів. Робота складається зі вступу, основної частини (огляд літератури, методи дослідження, результати дослідження та їх обговорення), висновків, списку використаних джерел та містить 46 сторінок, 9 таблиць, 47 посилань на джерела літератури.

Ключові слова: β -адреноблокатори, побічні реакції, седативна, анксиолітична, актопротекторна дія.

ANNOTATION

The qualification work is devoted to the analysis of psycho- and neurotropic effects of cardioselective β -adrenoblockers. In the work, a comparative experimental study of the effect of atenolol, metoprolol and bisoprolol on the CNS of intact rats was carried out. The work consists of an introduction, the main part (literature review, research methods, own research and their discussion), conclusions, a list of used sources and contains 46 pages, 9 tables, 47 references.

Key words: β - adrenoblockers, side effects, sedative, anxiolytic, actoprotective action.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1 ДОСЯГНЕННЯ ТА ПРОБЛЕМИ СУЧАСНОЇ ФАРМАКО- ТЕРАПІЇ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	9
Епідеміологічне та медико-соціальне значення	
1.1 кардіоваскулярних захворювань.....	9
Сучасні підходи до терапії захворювань серцево-судинної	
1.2 системи	12
Фармакологічна характеристика бета-адреноблокаторів, їх роль	
1.3 в лікуванні серцево-судинних захворювань.....	20
1.4 Загальні ускладнення та побічні дії бета-адреноблокаторів.....	23
Висновки до розділу 1.....	27
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	28
Висновки до розділу 2.....	30
РОЗДІЛ 3 ОТРИМАНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.....	31
3.1 Дослідження емоційно-стресової реакції щурів під дією бета- адреноблокаторів у тесті відкритого поля.....	31
3.2 Визначення анксиолітичних властивостей бета-адреноблокаторів на моделі хрестоподібного піднесеного лабіринту.....	34
3.3 Вивчення впливу бета-адреноблокаторів на координацію рухів і тонус м'язів експериментальних тварин на моделі стрижня, що обертається.....	38
Висновки до розділу 3.....	43
ВИСНОВКИ	44
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ	46
ДОДАТКИ.....	51

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

β -АБ – β -адреноблокатори

АГ – артеріальна гіпертензія

АР – адренорецептори

АТ – артеріальний тиск

ВООЗ – всесвітня організація охорони здоров'я

ГЕБ – гематоенцефалічний бар'єр

ГХ – гіпертонічна хвороба

ДЕЦ – Державний експертний центр

ЕКГ – електрокардіограма

ЕФД – інвазивне електрофізіологічне дослідження

ІХС – ішемічна хвороба серця

КВЗ – кардіоваскулярні захворювання

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

ПР – побічні реакції

ССЗ – серцево-судинні захворювання

УЗД – ультразвукове дослідження

ХСН – хронічна серцева недостатність

ЦНС – центральна нервова система

ЧСЕФД – черезстравохідне електрофізіологічне дослідження

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ВСТУП

Актуальність дослідження. У структурі захворюваності хвороби серцево-судинної системи, як-от артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, тахіаритмії посідають провідне місце. Тому оптимізація терапії серцево-судинних захворювань є однією з актуальних проблем медицини та фармакології. Однією з груп препаратів першого вибору для терапії та профілактики ускладнень багатьох кардіоваскулярних захворювань є β -адреноблокатори (β -АБ) [1, 2].

Основними побічними ефектами β -АБ є гіпотензія, брадиаритмії, порушення периферичного кровообігу, бронхоконстрикція, гіпоглікемія, дисліпідемія, неврологічні розлади, зниження потенції, диспепсичні явища тощо. Більшість побічних ефектів притаманна перш за все неселективним β -АБ. Однією з основних клінічно значущих характеристик β -АБ, що обумовлюють частоту побічних ефектів цієї групи препаратів, є їх кардіоселективність.

Як відомо, за ступенем розчинності в воді та ліпідах β -АБ розподіляються на ліпофільні, гідрофільні та амфотрофільні. Ліпофільні β -АБ (метопролол, пропранолол тощо) швидко і практично повністю всмоктуються з шлунково-кишкового тракту (ШКТ), легко проникають через гемато-енцефалічний бар'єр (ГЕБ) та сприяють виникненню центральних побічних ефектів, таких як безсоння, загальна слабкість, сонливість, погіршення пам'яті, депресія, судоми, галюцинації, жакливі сновидіння. Гідрофільні β -АБ (наприклад, атенолол, надолол, соталол) погано всмоктуються в ШКТ, не проникають або слабо проникають через ГЕБ та майже не впливають на ЦНС. Амфотрофільні β -АБ (наприклад, бісопролол, піндолол) розчиняються в жирах і воді та здатні в незначній кількості проникати через ГЕБ. Тобто ці препарати виявляють помірний вплив на ЦНС [3]. До того ж вплив β -АБ на ЦНС можна розглядати не тільки

як небажані реакції, але і як додаткові фармакологічні ефекти, які здатні розширити фармакодинамічні властивості препаратів цієї групи.

Отже, інформація щодо психо- та нейротропних властивостей сучасних β -АБ в різних джерелах літератури достатньо суперечлива та потребує підтвердження за результатами як доклінічних, так і клінічних випробувань.

Мета дослідження. Метою нашої роботи було дослідити особливості впливу кардіоселективних β_1 -АБ атенололу, метопрололу та бісопрололу на ЦНС та визначити виразність їх психо- та нейротропних ефектів.

Завдання дослідження:

1. Надати фармакологічну характеристику сучасних бета-адреноблокаторів та визначити їх роль в лікуванні серцево-судинних захворювань.
2. Провести аналіз побічних ефектів сучасних бета-адреноблокаторів.
3. Дослідити емоційно-стресові реакції інтактних щурів під дією бета-адреноблокаторів атенололу, метопрололу та бісопрололу в тесті відкритого поля.
4. Визначити анксиолітичні властивості вищезазначених бета-адреноблокаторів на моделі хрестоподібного піднесеного лабіринту.
5. Вивчити вплив атенололу, метопрололу та бісопрололу на координацію рухів і тонус м'язів експериментальних тварин на моделі стрижня, що обертається.
6. Проаналізувати отримані результати дослідження та оцінити додаткові фармакологічні властивості обраних лікарських засобів.

Об'єкт дослідження: оптимізація лікування кардіоваскулярних захворювань.

Предмет дослідження: психо- та нейротропні ефекти β_1 -АБ атенололу, метопрололу та бісопрололу.

Методи дослідження. У роботі використано фармакологічні, макроскопічні, статистичні методи.

Практичне значення роботи. Проведений порівняльний аналіз психота нейротропних побічних ефектів сучасних β_1 -АБ атенололу, метопрололу та бісосопрололу дозволив отримати додаткову інформацію щодо впливу цих препаратів на ЦНС, необхідну для визначення умов їх раціонального застосування та мінімізації негативних реакцій. Встановлені імовірні додаткові ефекти досліджуваних лікарських засобів дозволяють розширити фармакодинамічні можливості та показання до застосування сучасних β -АБ.

Елементи наукових досліджень. Вперше проведено порівняльне експериментальне вивчення психота нейротропних ефектів кардіоселективних β_1 -АБ атенололу, метопрололу та бісопрололу на адекватних моделях.

Проведено аналіз щодо впливу на ЦНС та виразності центральних побічних ефектів обраних препаратів, що дає додаткові дані для визначення умов їх раціонального застосування. Встановлені імовірні додаткові фармакологічні ефекти досліджуваних лікарських засобів. Як-от, за результатами дослідження можна припустити наявність у бісопрололу помірних актопротекторних властивостей. Атенолол та пропранолол, на відміну від бісопрололу, володіють певними седативними та анксиолітичними властивостями.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати роботи апробовано на VII науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ліки – людині» (21-22 березня 2024 р., м. Харків, НФаУ), XXX Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (17-1 квітня 2024 р., м. Харків, НФаУ), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку» (9-12 квітня 2024 р., м. Одеса, Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського НАН України, ТДВ «ІНТЕРХІМ», Одеський національний медичний університет) та висвітлено у 3 тезах.

Структура та обсяг роботи. Робота складається з вступу, основної частини (огляд літератури, методи дослідження, отримані результати та їх обговорення), висновків, списку використаних джерел та містить 46 сторінок, 9 таблиць, 47 посилань на джерела літератури.

РОЗДІЛ 1. ДОСЯГНЕННЯ ТА ПРОБЛЕМИ СУЧАСНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ (огляд літератури)

1.1. Епідеміологічне та медико-соціальне значення кардіоваскулярних захворювань

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є найпоширенішою причиною смерті як в Україні, так і в усьому світі, призводячи до втрати приблизно 17,9 мільйонів життів щороку. Ці захворювання включають різноманітні патології, які вражають серце та судини, включаючи ішемічну хворобу серця, цереброваскулярні захворювання, поразки периферичних артерій, ревматичну хворобу серця, вроджені вади серця та тромбоз вен і тромбоемболію артерій [1]. Ці стани потребують ретельного медичного спостереження, профілактичних заходів та своєчасного лікування для попередження та управління їх наслідками.

На сьогоднішній день статистика свідчить, що вісім з десяти випадків смертей від кардіоваскулярних захворювань (КВЗ) безпосередньо пов'язані з хворобами серця та інсультами. Половина цих природних загибелей відбувається передчасно серед осіб, які ще не досягли 60-річного віку. За оцінками на 2020 рік смертність від серцево-судинних захворювань становила 33% у всьому світі, з яких 75% припадає на інсульт та серцевий напад. Більш як 60% смертей від КВЗ відбуваються в умовах, де люди мають низький чи середній рівень доходу [2].

ССЗ можна уникнути, виправивши такі фактори ризику, як нездорове харчування, куріння, ожиріння, недостатність фізичної активності та зловживання алкоголем. Важливо вчасно виявляти КВЗ для початку лікування шляхом консультацій з лікарем та призначенням необхідних ліків.

Такий комплексний підхід може сприяти попередженню та управлінню серцево-судинними проблемами[3].

Хвороби серця становлять головну причину смерті для більшості расових та етнічних груп. У 2020 році ці хвороби призвели до 24% смертей у європейців та американців і до 22% смертей у африканців та азіатів. Найважливішими факторами ризику інсульту та серцево-судинних захворювань є неправильне харчування, недостатня фізична активність, куріння та зловживання алкоголем. Ці фактори можуть сприяти підвищенню тиску в артеріях, зростанню рівня глюкози та ліпідів у крові, а також ожирінню[3].

ССЗ залишаються провідною причиною захворюваності у всьому світі. У 2020 році загальні показники років життя, що втрачені внаслідок інвалідності або смерті від серцево-судинних захворювань, були вищими серед чоловіків у віці від 75 до 83 років порівняно з жінками. Проте після цього віку ця тенденція змінюється. Статеві відмінності у показниках років життя, що втрачені через серцево-судинні захворювання, особливо виразно виявляються у віці від 35 до 58 років (коли чоловіків більше) та після 79 років (коли жінок більше) [4].

Найвищі стандартизовані за віком показники років життя, що втрачені внаслідок інвалідності або смерті від серцево-судинних захворювань, спостерігаються на багатьох островах Океанії, в Узбекистані та Афганістані, тоді як найнижчі показники реєструються в Японії, Франції та Ізраїлі.

Епідеміологічне значення КВЗ визначається їхньою великою поширеністю, серйозними наслідками для здоров'я та високим рівнем смертності. Ось деякі ключові аспекти епідеміологічного значення КВЗ [5]:

1. Висока поширеність. КВЗ є одними з найпоширеніших хронічних захворювань у всьому світі. Ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, цереброваскулярні захворювання і хронічна серцева недостатність є лише деякими прикладами КВЗ, які поширені серед населення.

2. Висока смертність. КВЗ є головною причиною смерті у всьому світі. Серцевий напад, інсульт, серцева недостатність та інші захворювання серця і судин призводять до мільйонів смертей щорічно.

3. Ризикові фактори. Низька фізична активність, нездорове харчування, куріння, вживання алкоголю, а також гіпертензія, діабет, гіперхолестеринемія та інші медичні фактори можуть сприяти розвитку КВЗ.

4. Соціальна нерівність. Люди з низьким рівнем соціально-економічного статусу частіше стикаються з КВЗ через недостатність доступу до медичної допомоги, обмежені можливості здорового способу життя та інші соціальні чинники.

5. Вплив на здоров'я населення. КВЗ не тільки призводять до індивідуальних проблем здоров'я, але також мають великий вплив на громадське здоров'я і економіку країн через втрату продуктивності та великі витрати на охорону здоров'я.

6. Потреба в превентивних заходах. З урахуванням високої поширеності та серйозного впливу КВЗ, превентивні заходи, такі як освіта про здоровий спосіб життя, підвищення свідомості щодо факторів ризику та раннє виявлення захворювань, є критично важливими.

Загалом, епідеміологічне значення КВЗ підкреслює важливість системних підходів до їхньої профілактики, діагностики та лікування для зменшення їхнього впливу на громадське здоров'я і поліпшення якості життя населення [6].

Деякі експерти вважають, що в Україні створилася критична ситуація у зв'язку з ССЗ, оскільки рівень смертності від них значно вищий, ніж у Європі. Незважаючи на наявність Державної програми профілактики, лікування та реабілітації ССЗ на 2017-2021 роки, частка осіб, які не інформовані про наявність таких захворювань та не отримують відповідне лікування, залишається низькою. За офіційними даними Центру медичної статистики МОЗ станом на 2014 рік, більше як 12 мільйонів осіб в Україні були зареєстровані як хворі на ССЗ, що складало приблизно третину

дорослого населення країни. Поширеність цих захворювань зросла у 2015 році порівняно з попереднім роком, особливо серед працездатного населення [7].

За даними Інституту кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска та Інституту терапії АМН України, в Україні зареєстровано понад 20 мільйонів осіб, які страждають на ССЗ, з яких 10 мільйонів (23% населення) хворіють на гіпертонічну хворобу (ГХ). За офіційною статистикою, у 2016 році поширеність ГХ становила 47,3% серед чоловіків та 46,3% серед жінок, а в 2017 році серед осіб працездатного віку вона склала 36,7%. Щорічно реєструється понад 50 тисяч інфарктів міокарда і близько 120 тисяч інсультів. У віці 20-39 років захворюваність на ГХ серед сільських мешканців становить 38%, міських - 14%, а від 40 до 59 років у сільських мешканців виявляється втричі частіше порівняно з міськими [7].

Захворюваність і смертність в Україні від ССЗ збільшуються через поширеність нездорового способу життя, такого як тютюнопаління, алкоголізм, нераціональне харчування та недостатня фізична активність, особливо серед молоді та людей працездатного віку. Третина населення України страждає від підвищеного тиску, і більшість таких осіб навіть не підозрює, що мають це захворювання. Фахівці American Heart Association Statistics Committee 2016 року наводять дані про поширення цих захворювань серед дорослих пацієнтів США - 32,6%, з яких більше половини (17,2%) не знають, що вони хворі [8].

1.2 Сучасні підходи до терапії та діагностики захворювань серцево-судинної системи

Згідно з Всесвітньою Організацією Здоров'я, навіть при поліпшенні медичного обладнання, впровадженні нових технологій у лікування та діагностику, а також зменшенні кількості курців тощо, поширеність та смертність від ССЗ продовжують зростати. Наприклад, якщо у 2010 році

щорічно помирало 18.1 мільйонів людей від ССЗ, то до 2020 року ця цифра зросла до 20.5 мільйонів, а до 2030 року передбачається, що вона становитиме близько 24.2 мільйонів.

Щодо відсотку смертей від ССЗ відносно загальної кількості смертей, у 2010 році він складав 30.8%, а прогнози на 2020 та 2030 роки становлять відповідно 31.5% та 32.5% [9].

Для визначення масштабів проблеми поширеності ССЗ та їх впливу на популяцію використовується показник DALY. Цей показник враховує кількість років, втрачених через інвалідність та передчасну смерть, і може бути розглянутий як сума втрачених років "здорового" життя. DALY використовується для оцінки відмінності між поточним станом здоров'я населення та ідеальним здоров'ям, коли всі живуть до старості, не страждають від інвалідності та хвороб. Цей показник враховує як роки життя, втрачені через передчасну смерть (YLL), так і роки, втрачені через інвалідність (YLD) [10].

ССЗ представляють собою широкий спектр патологій, які можна класифікувати на сім основних типів [11].

Перший тип, ураження судин серця, включає в себе атеросклероз, хронічне захворювання, що характеризується відкладанням ліпідів та солей кальцію на внутрішніх стінках судин, що може спричинити ущільнення та зменшення просвіту.

Другий тип – вади клапана серця – виникає через дефекти у клапанному апараті, які можуть бути вродженими або набутими протягом життя. Запальні захворювання серця, третій тип, можуть виникати в різних частинах серця, таких як міокард, ендокард чи перикард, і викликати серйозні ускладнення.

Ішемічні ураження, четвертий тип, характеризуються порушенням кровопостачання до міокарда, що може вести до ішемічної хвороби або інфаркту міокарда. П'ятий тип – патологічні зміни – представляють собою невідворотні дефекти у діяльності серця, такі як серцева недостатність.

Артеріальна гіпертензія, шостий тип, характеризується підвищенням тиску крові в артеріях великого кола кровообігу. Сьомий тип – порушення ритму та провідності – включає аритмію серця, яка виникає внаслідок неправильного функціонування електричних імпульсів і може призводити до неритмічного биття серця.

Ця комплексна класифікація дозволяє лікарям та дослідникам розуміти різноманіття та характер кожного типу ССЗ, що є ключовим для ефективної стратегії діагностики, лікування та профілактики цих захворювань у пацієнтів.

Найбільш поширені ССЗ. Інфаркт міокарда виникає, коли частина серцевого м'яза не отримує достатньо кисню через зупинку кровопостачання внаслідок блокування артерії, що живить серце. Це може призвести до пошкодження серцевої тканини та смерті частини серця. Симптоми включають біль у грудях, печію, нудоту та втрату свідомості. Лікування включає застосування ліків, проходження процедур або хірургічне втручання для відновлення нормального кровообігу [12].

Інсульт виникає, коли постачання крові до частини мозку переривається або зменшується, що призводить до пошкодження мозкової тканини. Існує два основних типи інсульту – ішемічний і геморагічний. Симптоми можуть включати втрату руху, втрату чуття або втрату мови. Швидка допомога та відновлювальна терапія можуть значно покращити прогноз [13].

Серцева недостатність це стан, коли серце не може забезпечити достатню кількість крові для відповідного кровообігу в організмі[14]. Серцева недостатність може бути результатом інфаркту міокарда, артеріальної гіпертензії або інших серцевих захворювань. Симптоми включають задишку, втомлюваність та набряки. Лікування включає прийом ліків, дієту та фізичні вправи [15,16].

Аритмія відноситься до неправильного серцевого ритму, який може бути занадто швидким, занадто повільним або нерегулярним. Це може

відбутися через проблеми з провідністю електричних сигналів у серці. Симптоми можуть варіюватися від легких до важких, включаючи пальпітації, запаморочення або навіть втрату свідомості. Лікування включає ліки, кардіовертер-дефібрилятори та процедури з електричної стимуляції [17].

Вади серця можуть виникнути внаслідок вроджених або набутих дефектів у структурі серця або його клапанів. Це може включати регургітацію (неправильне закриття клапанів, що дозволяє крові просочуватися) або стеноз (порушення в роботі клапанів, що перешкоджає потоку крові). Лікування може включати медикаментозну терапію або хірургічні втручання [18].

Електрокардіограма (ЕКГ) є важливим методом діагностики серцево-судинних захворювань, який базується на аналізі електричних сигналів, що виникають у м'язі серця під час його роботи. Для реєстрації ЕКГ використовуються спеціальні прилади - електрокардіографи. Ці прилади приймають сигнали через кабель від електродів, накладених на грудну клітку та кінцівки хворого. Сигнали зберігаються та відображаються на індикаторі, а також фіксуються на папері у вигляді кривої, яка відображає зміни потенціалів серця протягом часу.

ЕКГ надає можливість оцінити ритм, регулярність та частоту серцевих скорочень, що має велике значення для діагностики аритмій. За допомогою ЕКГ можна також визначити зміни в серцевій провідності та наявність ішемічних змін в серці.

Важливими показниками ЕКГ є амплітуда зубців, яка може вказувати на гіпертрофію відповідних відділів серця, а також тривалість різних інтервалів і зубців, які можуть свідчити про різні патологічні стани серця [19].

Показання для проведення ЕКГ включають наступне.

1. Основні фактори ризику для захворювань серця, такі як гіпертонічна хвороба, вік після 40 років, куріння, гіперхолестеринемія, перенесені інфекції та інші.

2. Погіршення стану хворих з захворюваннями серця, поява болів у серцевій області, задишка або аритмія.

3. Перед будь-якими оперативними втручаннями.

4. При наявності захворювань інших органів та систем, які можуть впливати на роботу серця.

Моніторування ЕКГ протягом 24 годин (холтеровське моніторування) дозволяє аналізувати електричну активність серця під час звичайних фізичних та емоційних навантажень пацієнта. Для цього пацієнту наклеюють електроди на грудну клітку, які підключаються до спеціального пристрою для запису електрокардіограми протягом доби. Це дозволяє виявити аритмії та інші аномалії, які можуть не виявлятися під час стандартного ЕКГ.

Ангіографічне дослідження коронарних судин є ключовим етапом в діагностиці уражень судин у кардіологічній практиці. Цей метод широко використовується для комплексного обстеження пацієнтів із ішемічною хворобою серця (ІХС), надаючи інформацію, яка є вирішальною для формування правильного діагнозу та визначення стратегії лікування. Коронарна ангіографія зазвичай стає заключним етапом у діагностичному процесі і може вирішити такі важливі питання.

1. Верифікація діагнозу ІХС. Ангіографія дозволяє підтвердити наявність ішемічної хвороби серця та визначити ступінь її важкості. Це є ключовим моментом у визначенні подальших терапевтичних заходів.

2. Уточнення локалізації ураження судинного русла. Ангіографія дозволяє точно визначити, які конкретні судини постраждали та в якому обсязі. Це інформація, яка необхідна для подальшого планування лікування та визначення можливостей реваскуляризації.

3. Визначення тактики лікування. Результати ангіографії надають інформацію про ступінь стенозу судин, розмір атеросклеротичних бляшок та інші параметри, що є важливими при прийнятті рішення щодо методу лікування. Це може включати консервативне лікування, медикаментозну терапію або інтервенційні процедури, такі як ангіопластика або стентування.

Коронарна ангиографія залишається найбільш інформативним та ефективним методом для вивчення стану коронарних судин та вирішення клінічно важливих аспектів лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця.

Коронарографія є надзвичайно важливою процедурою у кардіології, оскільки вона надає детальну інформацію щодо стану коронарних судин. Цей рентгеноконтрастний метод дослідження дозволяє точно визначити характер, місце і міру звуження судин, що дуже важливо для формування стратегії лікування. Процедура виконується під контролем рентгенівського променю та дозволяє отримати реальну картину стану судинного русла.

Показання до проведення коронарографії включають високий ризик ускладнень за клінічними та неінвазивними даними, неефективність медикаментозного лікування стенокардії, а також необхідність визначення ризику ускладнень перед оперативними втручаннями на відкритому серці. Цей метод дозволяє вчасно виявляти різні стадії ішемічної хвороби серця та атеросклерозу коронарних судин, що дозволяє ефективно планувати подальше лікування і зменшує ризик серцево-судинних ускладнень.

Віртуальна коронарографія, що базується на сучасних комп'ютерних технологіях, надає можливість неінвазивно оцінити стан судин серця та виявити різні патології, такі як звуження або кальцифікація. Завдяки цьому методу, лікарі можуть здійснювати більш точну та ранню діагностику серцевих захворювань без необхідності проведення інвазивних процедур. Віртуальна коронарографія є швидким та безболісним методом, який може допомогти у вчасному виявленні патологій та запобігти серйозним ускладненням [20].

Ультразвукове дослідження (УЗД) серця і судин є одним із найпоширеніших та найефективніших методів діагностики серцевих захворювань. Воно дозволяє отримати детальне зображення серця та судин, виявити різноманітні порушення у їх роботі та встановити діагноз. Завдяки своїй безпеці, доступності та можливості неодноразового проведення дослідження, УЗД став пріоритетним методом у кардіологічній практиці.

Його висока діагностична значущість дозволяє здійснювати ранню діагностику та контроль за перебігом серцевих захворювань, що дозволяє лікарям оперативно вживати необхідні заходи для підтримання здоров'я серця пацієнта.

Доплерографія, яка входить у склад УЗД серця, є важливою складовою для оцінки кровотоку в серці та судинах у реальному часі. Вона дозволяє лікарям отримувати інформацію про швидкість та напрямок кровотоку та допомагає вчасно виявляти порушення кровообігу, що є важливими параметрами для оцінки функції серця та виявлення серцевих захворювань, що, в свою чергу, дозволяє лікарям приймати ефективні рішення щодо лікування.

Ехокардіографія дозволяє отримувати докладні зображення серця в реальному часі та оцінювати його функцію. Завдяки використанню доплерівського принципу аналізу зображення, ехокардіографія дозволяє досліджувати рух крові в серці та судинах. Цей метод надає можливість лікарям отримувати кількісні показники, що характеризують основні функції серця, та вчасно виявляти порушення його роботи для подальшого лікування [21].

Тест навантаження є методом діагностики ІХС, під час якого пацієнт піддається фізичному навантаженню, а лікар реєструє електрокардіограму. Цей метод дозволяє оцінити стан серцево-судинної системи та виявити порушення ритму серця під час фізичного навантаження. Тест навантаження є важливим інструментом для виявлення серцевих захворювань та оцінки їх тяжкості, що дозволяє лікарям приймати правильні рішення щодо лікування пацієнтів.

Інвазивне електрофізіологічне дослідження (ЕФД) є важливим методом діагностики порушень ритму серця та лікування аритмій. Під час ЕФД лікарі здійснюють програмовану стимуляцію серця та реєструють електричну активність різних його відділів. Цей метод дозволяє отримати важливу інформацію про характер порушень ритму, їх електрофізіологічний механізм

та ефективність лікування. Інвазивне ЕФД є надійним інструментом для діагностики, лікування та прогнозування серцевих захворювань.

Черезстравохідне електрофізіологічне дослідження (ЧСЕФД) являється одним з ключових методів неінвазивної діагностики порушень серцевого ритму. Завдяки його доступності, безпеці та відносно низькій вартості можливе значне розширення його використання. Виявлено, що результати ЧСЕФД у багатьох випадках збігаються з інвазивними методами. Під ЧСЕФД розуміється сукупність методів електричної стимуляції серця через стравохід, що разом із реєстрацією черезстравохідної електрограми під час порушень ритму серця дозволяють оцінити функціональний стан різних відділів провідної системи серця та отримати певну інформацію про можливі механізми виникнення аритмій [22].

ЧСЕФД має численні переваги, серед яких:

- можливість оцінки електрофізіологічного механізму надшлуночкової пароксизмальної тахікардії та характеру антеградного проведення;
- здатність встановити електрофізіологічний механізм надшлуночкової пароксизмальної тахікардії;
- можливість оцінити функціональний стан різних відділів антеградної провідної системи серця;
- неінвазивний характер, який не вимагає дорогої апаратури та спеціальної лабораторії.

Проте метод має деякі недоліки, включаючи дискомфорт для пацієнтів та обмеження у здійсненні топічної діагностики величини ретроградних рефрактерних періодів різних відділів провідної системи серця. Проведення ЧСЕФД має протипоказання у випадку наявності певних патологічних станів, таких як пухлини, стабільна стенокардія ІV ФК, електрична нестабільність міокарду, недостатність кровообігу та інші. Показання до проведення ЧСЕФД включають діагностику слабкості синусового вузла, стійкого серцебиття, втрати свідомості, оцінку ризику виникнення миготливої аритмії з високою частотою серцевих скорочень та інші.

Тілт-тест є важливим методом діагностики синкопальних станів (тимчасова втрата свідомості) і дозволяє виявити порушення рефлексного регулювання серцево-судинної системи. Під час цього тесту пацієнта піднімають на спеціальний стіл з нахилом, що сприяє збільшенню вертикального навантаження та може викликати синкопальний стан у вразливих осіб.

Для правильного проведення тілт-тесту потрібні певні умови, такі як слабка освітлення, відсутність шуму та комфортна температура, що допомагає зменшити можливість впливу зовнішніх чинників на результати тесту. Крім того, застосування ізопротеренолу може підвищити чутливість тесту та скоротити час його проведення, оскільки він сприяє збільшенню вазодилатації та зниженню серцевого ритму, що може призвести до синкопального стану у деяких пацієнтів.

Тілт-тест дозволяє лікарям отримати важливі дані про реакцію серцево-судинної системи на вертикальне положення тіла, що є важливим для діагностики синкопальних станів та визначення їх причин. Застосування цього методу дозволяє виявити порушення автономного регулювання серцево-судинної системи та вчасно розпочати лікування для попередження подальших синкопальних випадків [23].

1.3 Фармакологічна характеристика бета-адреноблокаторів, їх роль в лікуванні серцево-судинних захворювань

Адреноблокатори, також відомі як блокатори адренорецепторів (АР) або антагоністи АР – це клас лікарських засобів, які блокують дію адреналіну та норадреналіну на адренорецептори. Ці засоби мають здатність зв'язуватися з адренорецепторами, не активуючи їх, тим самим перешкоджаючи взаємодії з цими нейромедіаторами. Адреноблокатори можуть бути селективними, тобто вони блокують лише певні типи АР, такі як β -АР, або неселективними, які блокують всі типи АР [24].

Ці лікарські засоби широко використовуються в медицині для лікування різних захворювань. Наприклад, β -адреноблокатори (β -АБ) застосовуються для лікування артеріальної гіпертензії (АГ), ІХС, аритмій та інших кардіологічних захворювань. α -адреноблокатори також можуть використовуватися для лікування гіпертензії, особливо у випадках з нирковою патологією. Загалом, адреноблокатори діють зменшуючи вплив адреналіну та норадреналіну на організм, що може призводити до зниження артеріального тиску, зниження частоти серцевих скорочень та інших ефектів, залежно від типу блокованих адренорецепторів [25].

Фармакологічний вибір оптимального β -АБ у лікуванні кардіологічних захворювань, таких як АГ та ІХС, є складною задачею, оскільки різні препарати цього класу мають різні фармакологічні властивості [26].

Однією з ключових рис, яку необхідно враховувати при виборі β -АБ, є їхня фармакодинаміка та фармакокінетика. Селективність, внутрішня симпатоміметична активність, розчинність у ліпідах та інші фармакологічні характеристики можуть визначати відмінності в кардіопротекторній дії та безпеці застосування різних препаратів. Крім того, враховані клінічні особливості та показники пацієнтів можуть впливати на ефективність лікування [27].

Урахування різниці в показаннях для призначення β -АБ та особливостей курсу захворювань визначає необхідність індивідуалізованого підходу при лікуванні пацієнтів з АГ та ІХС. Докладний аналіз фармакологічних характеристик та урахування клінічних даних є ключовим етапом при призначенні оптимального β -АБ для досягнення максимальної ефективності та безпеки лікування [28].

Прогрес у дослідженні симпатоадреналової системи, зокрема відкриття β -АБ, вважається одним з найвизначніших досягнень клінічної фармакології минулого століття. Початкові експерименти в 1930-х роках показали, що стимуляція серцевого м'яза за допомогою катехоламінів, таких як ізопротеренол, відіграє важливу роль у функціонуванні серця. Проте

виявлено, що ефекти стимуляції адреналіном і норадреналіном не завжди можна однозначно класифікувати як «позитивні» або «негативні», оскільки вони залежать від клінічної ситуації [29].

У 1940-х роках було встановлено, що катехоламіни стимулюють серцевий м'яз через взаємодію з рецепторами на поверхні сарколеми. Згодом, у 1948 році Реймонд Пері Алквіст відкрив α - і β -АР, що забезпечило шлях до розробки β -АБ. В 1962 році з'явилися перші представники цієї групи препаратів, а подальші дослідження дозволили встановити підтипи β -АР і розробити концепцію селективної β_1 -адреноблокади.

У 1970 році було показано, що взаємодія АР зі скоротливими елементами клітини відбувається за участю "вторинного месенджера" – циклічного аденозинмонофосфату, що контролює процеси скорочення та розслаблення міокарда. Таким чином, фізіологічна відповідь на стимуляцію адренергічного агоніста або її блокування адренергічним антагоністом реалізується через активацію або блокування відповідних АР, що має важливе значення для регуляції серцевої функції.

Початково β -АБ були призначені для лікування стенокардії та аритмій, але вже у 1964 році була виявлена їхня антигіпертензивна дія. Пізніше ці препарати стали застосовувати при гіпертрофічній кардіоміопатії, пролапсі мітрального клапана, мігренях, глаукомі, тиреотоксикозі та інших захворюваннях. У 1980-х роках вони були визнані антигіпертензивними засобами першого вибору, оскільки продемонстрували високу ефективність і переносимість, а також запобігали ускладненням артеріальної гіпертензії, зокрема мозковим інсультам [30].

Деякі багатоцентрові дослідження, проведені у 1990-х роках, показали ефективність β -АБ у лікуванні хронічної серцевої недостатності (ХСН). Результати цих досліджень дозволили розробити стандарти застосування β -АБ у хворих із ХСН. Отже, β -АБ виявились ефективними при кардіологічних захворюваннях, що дозволило їм стати одними з найпопулярніших антигіпертензивних препаратів [31].

Проте, з огляду на відмінності у фармакологічній дії різних β -АБ, їхні ефекти не можна узагальнювати. Деякі препарати цієї групи досить добре вивчені великими дослідженнями, в той час як інші залишаються менш вивченими. В останніх дослідженнях брали участь переважно пропранолол, метопролол, атенолол, бісопролол, тимолол і карведилол.

Взаємодія між β -АБ та АР є ключовою для розуміння їхніх фармакологічних ефектів. Фізіологічні ефекти активації β -АР включають зростання частоти і сили серцевих скорочень (β_1) та розслаблення гладеньких м'язів бронхів і судин (β_2). АР типу β_1 переважно знаходяться та функціонують у серці, тоді як β_2 розповсюджені в різних тканинах, таких як бронхи, нирки і лімфоцити [32].

Фармакологічна класифікація β -АБ ґрунтується на трьох основних ознаках: селективність, вибірковість за відсутністю внутрішньосерцевої активності та розчинність у жирах. Селективні блокатори β_1 -АР переважно впливають на функцію серця, знижуючи серцевий викид і частоту скорочень. Неселективні β -АБ, які блокують як β_1 , так і β_2 -АР, можуть мати побічні ефекти, пов'язані зі змінами у бронхіальних і судинних функціях.

Однією з ключових характеристик оптимального β -АБ є відсутність впливу на метаболізм глюкози. Ліпідорозчинність є ще одним важливим аспектом, оскільки вона впливає на метаболічні та нейрологічні ефекти препарату. Загалом, вибір підходящого β -АБ враховує різноманітні фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості, що визначаються індивідуальними особливостями пацієнта та його станом здоров'я [33].

1.4 Загальні ускладнення та побічні дії бета-адреноблокаторів

Токсичність β -АБ може призвести до різноманітних клінічних проявів, включаючи брадикардію, гіпотензію, аритмії, гіпотермію, гіпоглікемію та судоми. Вона може виникати внаслідок спроб самогубства, випадкового передозування або використання ліків дорослих у дітей без нагляду. Бета-

блокатори діють як конкурентні інгібітори катехоламінів, впливаючи на центральні та периферичні бета-АР, що може призводити до зниження серцевого ритму, артеріального тиску та скорочувальної здатності міокарда. Також блокування бета-АР може пригнічувати глікогеноліз і глюконеогенез, що може викликати гіпоглікемію [34].

Пропранолол є неселективним β -АБ, що блокує як β_1 -, так і β_2 -АР. Ця характеристика є важливою, оскільки препарати такого типу, як пропранолол, надолол, тимолол та піндолол, виявляють широкий спектр екстракардіальних ефектів. Деякі β -АБ, наприклад, піндолол і ацебутолол, мають слабку симпатоміметичну активність, що може спричиняти стимуляцію бета-рецепторів при низьких рівнях катехоламінів. Крім того, деякі β -АБ, зокрема пропранолол, лабеталол та піндолол, можуть мати мембраностабілізуючу активність, що може призводити до подовження QRS і погіршення серцевої провідності. Також варто зазначити, що різна розчинність у ліпідах може впливати на об'єм розподілу та проникнення в центральну нервову систему. Наприклад, пропранолол та карведілол мають високу розчинність у ліпідах, що може впливати на їхню активність у ЦНС. Подовження інтервалу QT може бути спричинене β -АБ, такими як соталол, що може призвести до серйозних аритмій [35].

Пропранолол є найбільш токсичним β -АБ і часто використовується у спробах самогубства. В анамнезі важливо встановити конкретний β -АБ, кількість та час передозування. Ненавмисні випадки передозування β -АБ становлять більшість, і вони можуть залишитися нерозпізнаними як причина брадикардії та гіпотензії. У пацієнтів з порушенням функції нирок ризик хронічної токсичності β -АБ збільшується, оскільки деякі з них виводяться через нирки. Наприклад, у жінки з термінальною нирковою недостатністю, яка приймала атенолол і потребувала перитонеального діалізу, раптово розвинулися біль у животі, нестабільність гемодинаміки, гіпотензія та брадикардія [36].

Дослідження, які вказують на ризик хронічної токсичності бета-блокаторів у пацієнтів з порушенням функції нирок та зменшенням швидкості клубочкової фільтрації, підкреслюють важливість уважного моніторингу при застосуванні цих препаратів в цій групі пацієнтів. Розглянутий випадок молодої жінки із термінальною стадією ниркової недостатності, що приймала атенолол і потребувала перитонеального діалізу, свідчить про те, як фармакокінетика β -АБ може бути ускладненою в умовах ниркової недостатності та діалізу [37].

При екстреній ситуації, такій як коматозний стан, де підозрюється токсичність β -АБ, важливо враховувати можливість прихованого передозування. Симптоми, такі як брадикардія, гіпотензія, гіпотермія, гіпоглікемія та судоми, можуть свідчити про токсичність.

Брадикардія є важливою клінічною ознакою токсичності β -АБ, особливо в супроводі з гіпотензією та шоком. Це може призвести до зниження серцевого викиду та погіршення гемодинаміки [38]. Безпосередня оцінка пацієнта, особливо в умовах надходження в коматозному стані, є важливим етапом у розпізнаванні та управлінні отруєнням β -АБ. Важливо звернути увагу на супутні симптоми та визначити можливий препарат та кількість передозування для подальшого лікування.

Симптоми з боку центральної нервової системи (ЦНС) можуть включати пригнічений рівень свідомості та судоми. Це може бути спричинено клітинною гіпоксією внаслідок поганого серцевого викиду, прямим впливом на ЦНС через блокування натрієвих каналів або гіпоглікемією [39].

Розчинність у ліпідах є важливою властивістю фізіологічно активних молекул. β -АБ поділяються на ліпофільні, амфотільні і гідрофільні. Ті β -АБ, які розчинні в ліпідах (метопролол, пропранолол, тимолол), метаболізуються в печінці та можуть проникати через подвійний ліпідний шар клітинних мембран і ГЕБ [40]. Внаслідок цього підвищується ризик виникнення відповідних побічних ефектів, таких як млявість, депресія,

галюцинації, безсоння, сонливість, погіршення пам'яті, депресія, судоми, жахливі сновидіння. Часто данні препарати пов'язані з важкою токсичністю для ЦНС. У пацієнтів, які приймають такі препарати, можуть виникають судоми після передозування. Судоми бувають загальними і короткочасними, зазвичай тривалістю від кількох секунд до хвилин [41].

Натомість гідрофільні β -АБ (атенолол, бетаксоллол, надолол, соталол) уникають метаболізму в печінці та переважно виводяться через нирки. Вони характеризуються більш стабільною концентрацією в плазмі, поступовим початком дії і тривалим збереженням фармакологічних ефектів. Також, данні препарати не проникають або слабо проникають через ГЕБ та майже не викликають побічних ефектів з боку ЦНС.

Бісопролол, піндолол і целіпролол займають проміжне місце за метаболізмом і мають амфотильні властивості. Вони розчинні в жирах і воді та здатні в невеликих кількостях проникати через ГЕБ. Тобто ці препарати виявляють помірний вплив на ЦНС [42].

Бронхоспазм – це рідкісне, але серйозне ускладнення, яке може виникнути внаслідок терапії β -АБ або передозування, особливо у пацієнтів з бронхоспастичною хворобою, наприклад бронхіальною астмою. Навіть якщо пацієнт не має випадків бронхоспазму, прийом бета-блокаторів може спровокувати розвиток цього ускладнення.

Є повідомлення про раптові летальні випадки у пацієнтів з астмою після введення терапевтичних доз β -АБ. У цих випадках набряк легень був відзначений як результат серцевої недостатності, що може бути спричиненим зменшенням серцевого викиду та погіршенням гемодинаміки. Зупинка дихання також може виникнути при інтоксикації β -АБ, зокрема пропранололом. Це вторинне ускладнення може бути пов'язане з центральною дією препарату на дихальний центр [23].

Також, для β -АБ характерний синдром відміни. Це сукупність симптомів (тахікардія, гіпертензія, інфаркт міокарда, раптова смерть), які

виникають при різкій відміні препарату. Тому відмінити препарати даної групи або змінювати їх на інші треба поступово [43].

Висновки до розділу 1

β -АБ, як один із важливих класів лікарських засобів, мають важливе значення у лікуванні ССЗ. Проте, разом з великими перевагами, β -АБ можуть мати і певні недоліки. Ускладнення та побічні ефекти, такі як бронхоспазм, брадикардія, гіпотензія, депресія, синдром відміни та інші, потребують уважного моніторингу та індивідуального підходу при застосуванні цих препаратів.

Отже, необхідно постійно вдосконалювати підходи до вибору та застосування β -АБ, а також проводити додаткові дослідження для вивчення їх ефективності та безпеки в різних категоріях пацієнтів з різними характеристиками та супутніми захворюваннями.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У роботі було проведено фармакологічне дослідження психо- та нейротропних властивостей кардіоселективних β -адреноблокаторів (β -АБ) атенололу, метопрололу та бісопрололу. В дослідженні використані наступні препарати:

1. Метопролол – Метопролол, корпорація Артеріум, таблетки 50 мг.
2. Бісопролол – Біпролол-Здоров'я, таблетки 2,5 мг.
3. Атенлол – Атенлол-Здоров'я, таблетки 50 мг.

З метою вивчення психо- та нейротропних властивостей досліджуваних препаратів у щурів були сформовані 4 дослідні групи: I група – інтактні тварини, II група – щури, що одноразово отримували метопролол, III група – тварини, що одноразово отримували бісопролол, та IV група – група – щури, що одноразово отримували атенолол. Обрані β -АБ вводили одноразово внутрішньошлунково за допомогою зонду за 30 хв до проведення досліджень: атенолол та метопролол – в дозі 10 мг/кг, бісопролол – в дозі 0,5 мг/кг. Дози досліджуваних препаратів були розраховані для щурів за формулою видової чутливості Ю.Р. Риболовлева.

Експериментальні моделі дослідження психотропної дії та неврологічного статусу відтворювали згідно з методичними рекомендаціями ДЕЦ МОЗ України з доклінічного вивчення лікарських засобів [44].

Тест відкритого поля. Локомоторну активність, дослідницьку поведінку та вегетативний супровід емоційних реакцій експериментальних тварин вивчали за тестом відкритого поля. Критерієм оцінки була кількість перетнутих квадратів, вертикальних стійок, заглядання в отвори, фекальних болюсів, уринацій та грумінгів за 5 хв. спостереження [44, 45]. Після зняття вихідних показників тваринам піддослідних груп вводили обрані β -АБ одноразово внутрішньошлунково: атенолол та метопролол в дозі 10 мг/кг,

бісопролол – в дозі 0,5 мг/кг. Експериментальне дослідження проводили через 30 хв після введення відповідного препарату.

Тест піднесеного хрестоподібного лабіринту. Методика тестування виявляє рівень анксиолітичної активності виучуваних лікарських речовин. Тест ґрунтується на природному для гризунів почутті страху знаходження на відкритих майданчиках та падіння з висоти. Лабіринт, що складається з двох затемнених відсіків і двох освітлених, розташовували на висоті 1 м над підлогою. Центральний майданчик та прозорі відсіки освітлювали лампою 60 Вт. За цим тестом досліджували вплив препаратів на емоційну сферу [44, 46]. Перед спостереженням щурів кілька хвилин витримували у темряві. Досліджувані препарати вводили одноразово внутрішньошлунково за допомогою зонду: атенолол та метопролол в дозі 10 мг/кг, бісопролол – в дозі 0,5 мг/кг. Експериментальне дослідження проводили через 30 хв. після введення відповідного препарату.

Стан тривожності тварин оцінювали за наступними показниками: час латентного періоду входу до темної камери, час загального перебування у світлих та темних відсіках, кількість переходів із відсіку до відсіку, кількість фекальних болюсів та уринацій, та порівнювали з відповідними показниками в групі інтактного контролю. Тривалість спостереження дорівнювала 5 хв.

Тест стрижня, що обертається. Вплив препаратів на тонус м'язів та координацію рухів визначали за змінами часу утримання експериментальних тварин на стрижні діаметром 2 см, який обертається зі швидкістю 10 об/хв порівняно з аналогічними показниками щурів групи інтактного контролю [44, 47]. Критерієм оцінки обрано час утримання на стрижні. Після зняття вихідних показників тваринам дослідних груп вводили вищезазначені β -АБ одноразово внутрішньошлунково за допомогою зонду: атенолол та метопролол в дозі 10 мг/кг, бісопролол – в дозі 0,5 мг/кг. Експериментальне дослідження проводили через 30 хв після введення відповідного препарату. Для кожної тварини було проведено три спроби.

В експериментальних дослідженнях було використано 8 білих безпородних щурів-самців масою 180-250 г.

Для з'ясування міжгрупових відмінностей у випадку нормального розподілу вибірових даних використовували t-критерій Ст'юдента з поправкою Бонфероні.

Дослідження були проведені згідно з методичними рекомендаціями ДЕЦ МОЗ України (Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації, 2001). Тварин утримували в стандартних умовах віварію ЦНДЛ НФаУ. Дослідження проводилися відповідно до Національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), що відповідають положенням «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), Наказу Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України від 01.03.2012 р. №249 «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах».

Висновки до розділу 2

Таким чином, визначено тест-систему та об'єкт дослідження. Відповідно до мети роботи обрано адекватний комплекс методів, що дозволяють максимально оцінити наявність чи відсутність психо- та нейротропних властивостей у об'єктів дослідження – β -АБ метопрололу, бісопрололу та атенололу. Запропоновано релевантні методи статистичного аналізу результатів.

РОЗДІЛ 3. ОТРИМАНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

3.1. Дослідження емоційно-стресової реакції щурів під дією атенололу, метопрололу та бісопрололу у тесті відкритого поля

На початку досліджень для порівняльної оцінки спектру психотропної дії β -адреноблокаторів (β -АБ) атенололу, метопрололу та бісопрололу ми вивчали їх вплив поведінку інтактних тварин у тесті відкритого поля. Це дозволило оцінити локомоторну та дослідницьку активність, вегетативний супровід емоційних реакцій під впливом досліджуваних речовин. Результати наведено в табл. 3.1-3.3.

Аналіз даних таблиці 3.1 свідчить, що в тесті відкритого поля атенолол в дозі 10 мг/кг сприяв достовірному зниженню локомоторної активності, пригнічував показники емоційного стану інтактних тварин. Останнє може свідчити про заспокійливу дію препарату. При цьому атенолол достовірно не змінював дослідницьку поведінку щурів. Атенолол достовірно знижував суму всіх активностей в 2,3 разу, тобто виявив певний пригнічувальний вплив на ЦНС експериментальних тварин.

Таблиця 3.1

Вплив атенололу на поведінку інтактних щурів в тесті відкритого поля, $M \pm m$

Показники	Інтактний контроль (n=4)	Атенолол, 10 мг/кг (n=4)
Кількість:		
– перетнутих квадратів	40,75 \pm 5,56	17,00 \pm 2,06*
– вертикальних стійок	4,00 \pm 0,58	1,75 \pm 0,25*
Кількість обстежених отворів	3,75 \pm 0,66	3,00 \pm 0,43

Емоційні та вегетативні реакції:		
– грумінг	1,7±0,2	0,4±0,1*
– фекальні болюси	0,75±0,16	0
– уринації	2,5±0,5	0,75±0,10*
– сума показників	4,95±0,36	1,9±0,18*
Сума всіх активностей	53,45±8,45	23,65±3,26*

Примітка. * - статистично значущі відмінності з групою інтактного контролю ($p \leq 0,05$).

Бісопролол в дозі 0,5 мг/кг в тесті відкритого поля не впливав на локомоторну активність та дослідницьку поведінку, не пригнічував показники емоційного стану інтактних тварин. Бісопролол достовірно не змінював суму всіх активностей, тобто, на відміну від атенололу, не виявляв виявив впливу на ЦНС експериментальних тварин (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Вплив бісопрололу на поведінку інтактних щурів
в тесті відкритого поля, $M \pm m$**

Показники	Інтактний контроль (n=3)	Бісопролол, 0,5 мг/кг (n=4)
Кількість:		
– перетнутих квадратів	35,3±3,6	39,0±3,9
– вертикальних стійок	6,3±1,5	6,8±0,8
Кількість обстежених отворів	4,3±0,3	3,8±0,2
Емоційні та вегетативні реакції:		

– грумінг	1,7±0,2	1,3±0,1
– фекальні болюси	2,0±0,2	1,8±0,2
– уринації	6,0±0,4	6,8±0,7
– сума показників	9,7±1,1	9,9±1,4
Сума всіх активностей	55,7±5,1	59,3±3,7

Таблиця 4.1

Вплив метопрололу на поведінку щурів в тесті відкритого поля, $M \pm m$

Показники	Інтактний контроль (n=3)	Метопролол, 10 мг/кг (n=5)
Кількість:		
– перетнутих квадратів	35,3±4,6	15,4±3,0*
– вертикальних стійок	6,3±1,5	0,6±0,2*
Кількість обстежених отворів	4,3±1,3	1,4±0,7*
Емоційні та вегетативні реакції:		
– грумінг	1,7±0,9	0,8±0,1*
– фекальні болюси	2,0±0,2	0,2±0,1*
– уринації	6,0±1,3	0,2±0,1*
– сума показників	7,7±1,5	1,2±0,3*
Сума всіх активностей	55,7±9,0	19,3±3,7*

Примітка. * - статистично значущі відмінності з групою інтактного контролю ($p \leq 0,05$).

Метопролол в дозі 10 мг/кг достовірно знижував локомоторну активність експериментальних тварин. Так, кількість перетнутих квадратів на тлі дії препарату знизилась в 2,4 разу, число вертикальних стійок – в 2,3 разу. Препарат негативно впливав на дослідницьку активних щурів, про свідчить достовірне зниження кількості обстежених отворів в 3,1 разу порівняно з аналогічним показником в групі інтактного контролю. Також метопролол пригнічував показники емоційного стану експериментальних тварин, а саме, знижував кількість болюсів, уринацій та дефекацій. Метопролол достовірно знижував суму всіх активностей в 2,9 разу, тобто виявив пригнічувальний вплив на ЦНС експериментальних тварин (табл. 3.3).

Отже, за результатами проведених досліджень в тесті відкритого поля, можна визначити, що метопролол та атенолол достовірно знижували всі види активностей експериментальних тварин, тобто виявляли заспокійливу дію, зменшували тривожність щурів. Це свідчить про здатність препаратів пригнічувати активність ЦНС. Бісопролол, на відміну від метопрололу та атенололу не змінював локомоторну активність та дослідницьку поведінку, не пригнічував показники емоційного стану інтактних тварин, тобто не впливав на ЦНС.

3.2. Визначення анксиолітичних властивостей атенололу, бісопрололу та метопрололу на моделі хрестоподібного піднесеного лабіринту

На другому етапі ми проводили дослідження впливу атенололу, бісопрололу та метопрололу на тривожність експериментальних тварин за тестом піднесеного хрестоподібного лабіринту. Досліди проводили на інтактних білих щурах-самцях.

Піднесений хрестоподібний лабіринт розміщували на висоті 1 м над підлогою, центральний майданчик освітлювали. Досліджувані препарати вводили одноразово внутрішньошлунково: метопролол та атенолол в дозі 10

мг/кг, бісопролол – в дозі 0,5 мг/кг. Перед спостереженням щурів кілька хвилин витримували у темряві. Стан тривожності тварин оцінювали протягом 5 хвилин за наступними показниками: час латентного періоду входу до темної камери, час загального перебування у світлих та темних відсіках, кількість переходів із відсіку до відсіку, кількість фекальних болюсів та уринацій. Результати наведено в табл. 3.4-3.6.

Таблиця 3.4

**Вплив атенололу на поведінку щурів в тесті
піднесеного хрестоподібного лабіринту, $M \pm m$**

Показники	Інтактний контроль (n=4)	Атенолол, 10 мг/кг (n=4)
Латентний період входу до темного відсіку, с	16,1±2,0	34,75±0,5* (+216%)
Загальний час перебування у світлих відсіках, с	21,8±1,5	73,2±4,4* (+336%)
Час перебування у темних відсіках, с	278,2±12,6	226,75±10,6*(-23%)
Кількість переходів	0,8±0,1	1,9±0,2
Кількість фекальних болюсів та уринацій	1,20±0,3	1,80±0,3

Примітка. * – статистично значущі відмінності з групою інтактного контролю ($p \leq 0,05$).

Аналіз даних табл. 3.4 свідчить, що введення атенололу в дозі 10 мг/кг сприяло збільшенню латентного періоду входу тварин до темного відсіку (на 216%), часу перебування у світлих рукавах лабіринту (на 336%), що свідчить про зменшення тривожності. Загальний час перебування щурів у темних

відсіках лабіринту достовірно знизився на 23%. Але при цьому введення препарату не викликало суттєвих змін показників вегетативного супроводу емоційних реакцій – кількість фекальних болюсів та уринацій достовірно не змінювалась. Отже, можна стверджувати, що атенолол володіє селективними анксиолітичними властивостями без пригнічення ЦНС. Останнє підтверджує протитривожну дію препарату, що її виявлено в тесті відкритого поля.

Таблиця 3.5

**Вплив бісопрололу на поведінку щурів в тесті
піднесеного хрестоподібного лабіринту, $M \pm m$**

Показники	Інтактний контроль (n=3)	Біспролол, 0,5 мг/кг (n=4)
Латентний період входу до темного відсіку, с	2,0±1,0	3,5±1,3
Загальний час перебування у світлих відсіках, с	2,0±1,0	8,2±2,6*
Час перебування у темних відсіках, с	298,0±11,0	291,8±14,5
Кількість переходів	0	0,8±1,5
Кількість фекальних болюсів та уринацій	0	1,8±0,3

Примітка. * – статистично значущі відмінності з групою інтактного контролю ($p \leq 0,05$).

Аналіз даних табл. 3.5 свідчить, що одноразове введення бісопрололу в дозі 0,5 мг/кг не сприяло збільшенню латентного періоду входу тварин до темного відсіку, не спричинило змін часу перебування щурів у світлих та темних рукавах лабіринту, що свідчить про відсутність анксиолітичних властивостей. Але при цьому введення препарату не викликало суттєвих змін показників вегетативного супроводу емоційних реакцій – кількість фекальних болюсів та уринацій достовірно не змінювалась. Отже, можна стверджувати, що бісопролол в обраній дозі не виявляє суттєвого впливу на активність ЦНС експериментальних тварин. Останнє підтверджує результати, отримані в тесті відкритого поля.

Таблиця 3.6

**Вплив метопрололу на поведінку щурів в тесті
піднесеного хрестоподібного лабіринту, $M \pm m$**

Показники	Інтактний контроль (n=3)	Метопролол, 10 мг/кг (n=4)
Латентний період входу до темного відсіку, с	9,0±1,0	24,0±3,3*(+267%)
Загальний час перебування у світлих відсіках, с	27,0±3,1	103,4±14,9*(+383%)
Час перебування у темних відсіках, с	271,0±11,8	196,6±17,4* (-28%)
Кількість переходів	4,2±1,5	7,9±0,6*
Кількість фекальних болюсів та уринацій	5,1±0,2	1,4±0,4*

Примітка. * – статистично значущі відмінності з групою інтактного контролю ($p \leq 0,05$).

Аналіз даних табл. 3.4 свідчить, що застосування атенололу в дозі 10 мг/кг сприяло збільшенню латентного періоду входу тварин до темного відсіку (на 267%), часу перебування у світлих рукавах лабіринту (на 383%), що свідчить про зменшення тривожності. Загальний час перебування щурів у темних відсіках лабіринту достовірно знизився на 28%. Введення препарату сприяло достовірному зниженню показників вегетативного супроводу емоційних реакцій, а саме достовірно зменшувало кількість фекальних болюсів та уринацій у 3,6 разу. Отже, можна стверджувати, що атенолол володіє анксиолітичними властивостями та здатний виявляти певний пригнічувальний вплив ЦНС. Останнє підтверджує протитривожну дію препарату, виявлену в тесті відкритого поля.

4.3. Вивчення впливу атенололу, бісопрололу та метопрололу на координацію рухів і тонус м'язів експериментальних тварин на моделі стрижня, що обертається

Вплив атенололу, бісопрололу та метопрололу на м'язовий тонус та координацію рухів досліджували за тестом стрижня, що обертається, оскільки відомо, що препарати з потенційними седативними та анксиолітичними властивостями здатні виявляти певну міорелаксуючу дію. β -АБ вводили одноразово внутрішньошлунково за 30 хв до проведення дослідження: атенолол та метопролол – в дозі 10 мг/кг, бісопролол – в дозі 0,5 мг/кг. Вплив досліджуваних препаратів на тонус м'язів та координацію рухів визначали за змінами часу утримання експериментальних тварин на стрижні діаметром 2 см, який обертається зі швидкістю 10 об/хв порівняно з аналогічними показниками щурів групи інтактного контролю. Для кожної тварини було проведено три спроби. Результати досліджень наведено в табл. 3.7-3.9.

Отримані результати свідчать, що одноразове введення атенололу в дозі 10 мг/кг достовірно зменшувало час перебування експериментальних

тварин на стрижні у двох спробах з трьох. Так, у другій спробі час утримання щурів на стрижні зменшився в 1,7 разу, у третій спробі – в 1,5 разу порівняно з аналогічними показниками інтактних щурів. Це свідчить про достовірне зниження тонусу скелетних м'язів та погіршення координації рухів піддослідних тварин під дією атенололу (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Вплив атенололу на м'язовий тонус і координацію рухів
за тестом стрижня, що обертається, $M \pm m$

спроба	Час утримання на стрижні, с	
	Інтактний контроль (n=3)	Атенолол 10 мг/кг (n=4)
перша спроба	16,3±2,7	20,3±4,2
друга спроба	38,0±5,2	22,8±3,5*
третя спроба	40,3±9,4	27,0±4,9*

Примітка. Статистично значущі відмінності ($p < 0,05$): * – із синхронним показником групи інтактного контролю.

Бісопролол, на відміну від атенололу, не тільки не зменшував час перебування експериментальних тварин на стрижні, але й у двох спробах достовірно збільшував даний показник. Так, у першій та другій спробах час утримання щурів на стрижні збільшився в середньому 1,9 разу. У третій спробі час перебування тварин на стрижні виріс в 1,3 разу, але ці зміни не були достовірними. Тобто можна припустити, що бісопролол здатний збільшувати фізичну активність та покращувати координацію рухів експериментальних тварин (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Вплив бісопрололу на м'язовий тонус і координацію рухів
за тестом стрижня, що обертається, $M \pm m$

спроба	Час утримання на стрижні, с	
	Інтактний контроль (n=4)	Бісопролол 0,5 мг/кг (n=4)
перша спроба	23,0±5,9	42,9±6,5*
друга спроба	22,8±6,50	44,3±5,6*
третя спроба	27,7±3,8	35,2±9,4

Примітка. Статистично значущі відмінності ($p < 0,05$): * – із синхронним показником групи інтактного контролю.

Одноразове введення метопрололу в дозі 10 мг/кг призвело до скорочення часу перебування експериментальних тварин на стрижні у двох спробах з трьох.

Таблиця 3.9

Вплив метопрололу на м'язовий тонус і координацію рухів
за тестом стрижня, що обертається, $M \pm m$

спроба	Час утримання на стрижні, с	
	Інтактний контроль (n=3)	Метопролол 10 мг/кг (n=4)
перша спроба	21,2±3,1	29,25±5,5
друга спроба	38,0±4,2	28,4±3,6*
третя спроба	40,3±9,4	19,6±2,3*

Примітка. Статистично значущі відмінності ($p < 0,05$): * – із синхронним показником групи інтактного контролю.

Так, у другій спробі час утримання щурів на стрижні достовірно зменшився в 1,3 разу, у третій спробі – в 2,1 разу порівняно з аналогічними показниками інтактних щурів. Це свідчить про достовірне зниження тонуусу скелетних м'язів та погіршення координації рухів піддослідних тварин на тлі досліджуваного препарату (табл. 3.9).

Таким чином, за результатами проведених досліджень можна зробити висновок, що атенолол та метопролол, на відміну від бісопрололу, виявляють помірний пригнічувальний вплив на ЦНС, знижують м'язовий тонус, погіршують координацію рухів експериментальних тварин. З іншого боку, можна припустити, що атенолол та метопролол володіють помірними седативними та анксиолітичними властивостями, які можуть надати даним препаратам додаткові фармакодинамічні властивості. Як відомо, стрес є одним з важливих етіопатогенетичних факторів гіпертонічної хвороби, тахіаритмії, ішемічної хвороби серця. Звісно, наявність стреспротекторного ефекту цих препаратів потребує додаткових поглиблених досліджень.

Отримані дані щодо психо- та нейротропних ефектів метопрололу повністю відповідають даним літератури. Їх можна пояснити достатньо високим рівнем ліпофільності препарату. Тобто метопролол здатний спричиняти небажані реакції з боку ЦНС. Застосування метопрололу може впливати на діяльність, що вимагає високої швидкості психічних і фізичних реакцій, прийняття швидкого рішення (наприклад, керування транспортними засобами, обслуговування машин і механізмів, робота на висоті), тому на період лікування слід утримуватись від такого роду діяльності.

Результати нашого дослідження стосовно атенололу не співпадають з даними літературних джерел. Атенолол є гідрофільною речовиною, слабо проникає через ГЕБ та майже не впливає на ЦНС. Тобто цей препарат практично позбавлений центральних побічних ефектів. Але натомість в анотації до атенололу, наприклад, у Компендіумі, наведені імовірні небажані реакції з боку ЦНС, такі як відчуття втоми, запаморочення, порушення сну,

головний біль, посилення потовиділення, депресивні розлади, нічні жахи, безсоння, сонливість, сплутаність свідомості, галюцинації, зміни настрою, психози. Також надана інформація щодо обмеження видів діяльності, які вимагають високої швидкості психічних і фізичних реакцій.

Бісопролол, на відміну від атенололу та метопрололу, не змінює локомоторну активність та дослідницьку поведінку, не пригнічує показники емоційного стану інтактних тварин, тобто не виявляє суттєвого впливу на ЦНС експериментальних щурів. Це підтверджено тестами відкритого поля та хрестоподібного лабіринту. Дуже цікавий результат отримано в тесті стрижня, що обертається. Ми з'ясували, що бісопролол здатний збільшувати фізичну активність та покращувати координацію рухів експериментальних тварин. Тобто можна припустити наявність у бісопрололу м'яких фізіологічних актопротекторних властивостей. Отримані результати теж не повністю співпадають з даними літератури. Згідно літературних джерел, бісопролол є амфотільною речовиною, тобто розчиняється в жирах і воді та здатний в незначній кількості проникати через ГЕБ та виявляти помірний вплив на ЦНС.

Отже, фармакодинаміка сучасних кардіоселективних β -АБ поки що остаточно не вивчена. Їх з'ясування потребує проведення додаткових поглиблених доклінічних та клінічних досліджень. Додаткові дані дозволять не тільки конкретизувати побічні ефекти препаратів та визначити умови їх раціонального застосування, але й допоможуть розширити фармакодинамічні можливості лікарських засобів цієї групи.

Висновки до розділу 3

На підставі проведених досліджень можна зробити висновок, що атенолол та метопролол виявляють помірний пригнічувальний вплив на ЦНС, знижують м'язовий тонус, погіршують координацію рухів експериментальних тварин. З іншого боку, можна припустити, що атенолол та метопролол володіють помірними седативними та анксиолітичними властивостями. Бісопролол, на відміну від атенололу та метопрололу, не змінює локомоторну активність та дослідницьку поведінку, не пригнічує показники емоційного стану, тобто не виявляє суттєвого впливу на ЦНС щурів. На відміну від атенололу та метопрололу, бісопролол здатний збільшувати фізичну активність та покращувати координацію рухів експериментальних тварин. Тобто можна припустити наявність у бісопрололу м'яких фізіологічних актопротекторних властивостей.

ВИСНОВКИ

1. Аналіз даних літератури свідчить про те, що β -адреноблокатори є однією з груп препаратів першого вибору для терапії та профілактики ускладнень таких кардіоваскулярних захворювань, як гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, тахіаритмії тощо. Різні препарати цієї групи розрізняються за виразністю впливу на ЦНС та виразністю психо- та неврологічних побічних ефектів.
2. За результатами проведених досліджень встановлено, що в тесті відкритого поля метопролол та атенолол достовірно знижували всі види активностей експериментальних тварин, тобто виявляли заспокійливу дію, зменшували тривожність. Це свідчить про здатність препаратів пригнічувати активність ЦНС. Бісопролол, на відміну від метопрололу та атенололу, не змінював локомоторну активність та дослідницьку поведінку, не пригнічував показники емоційного стану інтактних тварин, тобто не виявив негативного впливу на ЦНС.
3. На моделі хрестоподібного лабіринту введення атенололу та метопрололу сприяло збільшенню латентного періоду входу тварин до темного відсіку (на 216% та 267% відповідно), часу перебування у світлих рукавах лабіринту (на 323% та 383% відповідно), що свідчить про зменшення тривожності. Загальний час перебування щурів у темних відсіках лабіринту достовірно знизився на 23% та 28%. Введення препаратів сприяло достовірному зниженню показників вегетативного супроводу емоційних реакцій – кількість фекальних болюсів та уринацій достовірно знизилась у 3,6 разу. Отже, можна стверджувати, що атенолол та пропранолол володіють анксиолітичними властивостями та здатні виявляти певний пригнічувальний вплив ЦНС.
4. В тесті хрестоподібного лабіринту введення бісопрололу не сприяло збільшенню латентного періоду входу тварин до темного відсіку, не спричинило змін часу перебування щурів у світлих та темних рукавах

лабіринту, що свідчить про відсутність у препараті анксиолітичних властивостей.

5. На підставі проведених досліджень в тесті стрижня, що обертається, можна зробити висновок, що атенолол та метопролол виявляють помірний пригнічувальний вплив на ЦНС, знижують м'язовий тонус, погіршують координацію рухів експериментальних тварин.
6. Бісопролол, на відміну від атенололу та метопрололу, збільшував фізичну активність та покращувати координацію рухів експериментальних тварин. Тобто можна припустити наявність у бісопрололу м'яких фізіологічних актопротекторних властивостей.
7. Таким чином, всі аспекти фармакодинаміки сучасних β -адреноблокаторів поки що остаточно не вивчені. Їх з'ясування потребує проведення додаткових поглиблених доклінічних та клінічних досліджень. Додаткові дані дозволять не тільки конкретизувати побічні ефекти препаратів та визначити умови їх раціонального застосування, але й допоможуть розширити фармакодинамічні можливості лікарських засобів цієї групи.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. Голяченко О. М., Шульгай А. Г., Голяченко А. О. Основні епідеміологічні закономірності хвороб системи кровообігу і гіпертонічної хвороби в Україні. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2010. № 4. С. 9–15.
2. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема : аналіт.-стат. посіб. / за ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. Київ, 2014. 279 с.
3. Профілактика серцево-судинних захворювань: чи завжди ми встигаємо? / І. В. Давидова та ін. *Сімейна медицина*. 2016. № 6. С. 20–24.
4. Сич О. А., Яценко О. Ю. Особливості розвитку та захворювання серцево-судинної системи у людей похилого віку. *Фізіологічні та біохімічні механізми розвитку і корекції патологічних станів* : матеріали міжвуз. наук.-практ. конф. молодих учених та студентів з міжнар. участю, м. Харків, 5–6 квіт. 2019 р. Харків : НФаУ, 2019. С. 50.
5. Корнацький В. М. Серцево-судинна захворюваність в Україні та рекомендації щодо покращення здоров'я в сучасних умовах : аналіт.-стат. посіб. Київ, 2012. 117 с.
6. Коваленко В. М., Корнацький В. М. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз : аналіт.-стат. посіб. Київ, 2013. 239 с.
7. Коваленко В. М., Дорогой А. П. Серцево-судинні хвороби: медично-соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні. *Український кардіологічний журнал*. 2016. № 3. С. 5–14.
8. Jackson R., Lynch J., Harper S. Preventing coronary heart disease. *BMJ*. 2006. № 332. P. 617–618.
9. Assessment of cardiovascular risk / M. T. Cooney et al. *Current hypertension reports*. 2010. № 12. P. 384–393.

10. Smulders Y. M., Thijs A., Twisk J. W. New cardiovascular risk determinants do exist and are clinically useful. *European heart journal*. 2008. № 29. P. 436–440.
11. Ghuran A. V., Camm, A. J. Ischaemic heart disease presenting as arrhythmias. *British medical bulletin*. 2001. № 59(1). P. 193–210.
12. Вакалюк І. П., Іяд Алі Ібрахім Альгзаві. Головні чинники кардіоваскулярного ризику в хворих на гострий інфаркт міокарда з підйомом сегменту ST. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. Т. 2, № 2. С. 91–93.
13. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник Національної програми профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. 2011. URL: <http://www.webcardio.org>. (дата звернення: 30.04.2024).
14. Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги. Профілактика серцево–судинних захворювань. *Бібліотека сімейного лікаря та сімейної медсестри*. 2016. № 3. С. 36–65.
15. Радченко Г. Д., Марцovenko І. М., Сіренко Ю. М. Профілактика серцево–судинних захворювань: що знають про своє здоров'я лікарі, які займаються лікуванням пацієнтів з артеріальною гіпертензією. *Артеріальна гіпертензія*. 2011. № 1. С. 37–42.
16. Katzung B. G., Kruidering–Hall M., Trevor. A. J. Katzung and Trevor's Pharmacology: examination & board review. 12th ed. San Francisco : McGraw Hill Education, 2019. 585 p.
17. Koniari I., Apostolakis E., Rogkakou C. Pharmacologic prophylaxis for atrial fibrillation following cardiac surgery: a systematic review. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2010. Vol. 5. P. 121–131.
18. Davies S. W. Clinical presentation and diagnosis of coronary artery disease: stable angina. *British medical bulletin*. 2001. № 59(1). P. 17–27.
19. Рішко М. В., Лінчевська С. О., Чендей Т. В. Синдромна діагностика серцево–судинних захворювань. Ужгород, 2010. 239 с.

20. Reddy K. S., Satija A. The Framingham Heart Study: impact on the prevention and control of cardiovascular diseases in India. *Progress in cardiovascular diseases*. 2010. № 53. P. 21–27.
21. Ревенько І. Л., Гандзюк В. А. Серцево–судинні і судинно–мозкові захворювання. Регіональні шляхи оптимізації медичної допомоги. Київ, 2012. 191 с.
22. Dent T. H. S. Predicting the risk of coronary heart disease I. The use of conventional risk markers. *Atherosclerosis*. 2010. № 213. P. 345–351.
23. Disruption of circadian rhythms due to chronic constant light leads to depressive and anxiety-like behaviors in the rat / A. Tapia-Osorio et al. *Brain Res*. 2013. № 252. P. 1–9.
24. Glück Z., Reubi F. C. Acute changes in renal function induced by bisoprolol, a new cardioselective beta-blocking agent. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1986. № 31. P. 107–111.
25. Frishman W. H., Saunders E. β -Adrenergic blockers. *J. Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011. № 13(9). P. 649–653.
26. Richards T. R., Tobe S. W. Combining other antihypertensive drugs with β -blockers in hypertension: a focus on safety and tolerability. *Can. J. Cardiol.* 2014 Vol. 30(5). P. 42.
27. Марцевич С. Ю. β -адреноблокатори: принципи терапії з позицій доказової медицини. *Кардиологія*. 2002. № 4. С. 82–85.
28. American Society of Hypertension Writing Group. Combination therapy in hypertension / A. H. Gradman et al. *J. Am. Soc. Hypertens*. 2010. № 4(1). P. 42–50.
29. Daull P., Jeng A. Y., Battistini B. Towards triple vasopeptidase inhibitors for the treatment of cardiovascular diseases. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2007. № 50(3). P. 247–256.
30. Штриголь С. Ю. β -адреноблокатори: фармакологічні властивості і клінічне застосування. *Провізор*. 2003. № 13. С. 15–18.

31. Профілактика серцево–судинних захворювань: історичний аспект та сучасний стан проблеми / І. М. Гідзинська та ін. *Український медичний вісник*. 2015. № 6. С. 62–64.
32. Фармакологія–Cito! (Фармакологічна логіка) : підруч. для студентів ВНЗ / за ред. С. М. Дроговоз. Харків : Тітул, 2018. 232 с.
33. Стаднюк Л. А., Лапшин О. В. Ефективне застосування кардіоселективного блокатора β -адренорецепторів – бісопрололу-ратіофарм. Огляд основних фактів. *Український медичний часопис*. 2003. № 4. С. 49–64.
34. Заморський І. І., Щудрова Т. С., Копчук Т. Г. Фармакологія – Pharmacology. Guide to essential drugs : посіб. по основних препаратах. Чернівці : Медуніверситет, 2018. 141 с.
35. Halonen J., Loponen P., Järvinen O. Metoprolol versus amiodarone in the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2010. Vol. 153(11). P. 703–709.
36. Колот Е. Г., Дев'яткіна Н. М. Лікарські засоби, що впливають на нервову та серцево–судинну системи. Полтава : Укрпромторгсервіс, 2019. 155 с.
37. Weber M. A., Basile J. Blood pressure effects of combined beta–blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy compared with the individual agents: a placebo-controlled study with nebivolol and lisinopril. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2012. № 14. P. 588–592.
38. USMLE: Step 1: lecture notes: Pharmacology / ed. S. R. Harris. New York : Kaplan Medical, 2020. 335 p.
39. Висоцький І. Ю., Глущенко Н. В., Храмова Р. А. Фармакологія лікарських засобів, що впливають на серцево–судинну систему : навч. посіб. Суми : Сумський держ. ун–т, 2016. 158 с.
40. Hingorani A., Hemingway H. How should we balance individual and population benefits of statins for preventing cardiovascular disease? *BMJ*. 2011. № 342. P. 62.

41. Treatment for beta-blocker poisoning: a systematic review / J. A. Rotella et al. *Clin Toxicol (Phila)*. 2020. № 58(10). P. 943–983.
42. López-Sendón J. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J*. 2004. № 25(15). P. 1341–1362.
43. Yusuf S., Wittes O. B., Friedman I. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. *JAMA*. 1988. № 260. P. 2088–2093.
44. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. О. В. Стефанова. Київ : Авіценна, 2001. 528 с.
45. Whishaw I. Q., Kolb B. The behavior of the laboratory rat : A Handbook with Tests. New York : Oxford University Press, 2005. 370 p.
46. Ramos A. Animal models of anxiety: do I need multiple tests? *Trends Pharmacol. Sci*. 2008. № 29. P. 493–498.
47. Anxiogenic effects during withdrawal from acute ethanol in adolescent and adult rats / T. L. Doremus et al. *Pharmacol. Biochem. Behav*. 2003. № 75. P. 411–418.

ДОДАТКИ

ОЦІНКА ПСИХО- ТА НЕЙРОТРОПНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРІВ

Щокіна К.Г., Колісніченко К.О., Белік Г.В.

Національний фармацевтичний університет, м Харків, Україна

У структурі захворюваності хвороби серцево-судинної системи, як-от артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, тахіаритмії посідають провідне місце. Тому оптимізація терапії серцево-судинних захворювань є однією з актуальних проблем медицини та фармакології. Однією з груп препаратів першого вибору для терапії та профілактики ускладнень багатьох кардіоваскулярних захворювань є β -адреноблокатори (β -АБ). Сучасні β -АБ відрізняються за фармакодинамічними та фармакокінетичними характеристиками і класифікуються за ступенем селективності до β_1 -адренорецепторів, за ступенем розчинності в воді та ліпідах, за наявністю внутрішньої симпатичної активності, за наявністю мембраностабілізуючої активності, за силою блокади специфічних рецепторів, за стабільністю і тривалістю дії.

Основними побічними ефектами β -АБ є гіпотензія, брадиаритмії, порушення периферичного кровообігу, бронхоконстрикція, гіпоглікемія, дисліпідемія, неврологічні розлади, зниження потенції, диспепсичні явища тощо. Більшість побічних ефектів притаманна перш за все неселективним β -АБ. Однією з основних клінічно значущих характеристик β -АБ, що обумовлюють частоту побічних ефектів цієї групи препаратів, є кардіоселективність. Особливістю кардіоселективних β -АБ в порівнянні з неселективними являється переважна спорідненість до β_1 -адренорецепторів серця, ніж до β_2 -адренорецепторів, які розташовані в гладеньких м'язах бронхів, біометрію, периферичних судин тощо.

Метою нашої роботи було на підставі даних літератури проаналізувати особливості впливу різних класів β -АБ на ЦНС. Це надасть змогу не тільки пояснити виразність неврологічних побічних ефектів, але й припустити наявність додаткових фармакологічних властивостей певних лікарських засобів цієї групи.

Як відомо, за ступенем розчинності в воді та ліпідах β -АБ розподіляються на ліпофільні, гідрофільні та амфогільні. Ліпофільні β -АБ (метопролол, алпронолол, окспренолол, пропранолол тощо) швидко і практично повністю всмоктуються з шлунково-кишкового тракту (ШКТ), легко проникають через гемато-енцефалічний бар'єр (ГЕБ) та підвищують тонус блукаючого нерва, з чим пов'язують виникнення центральних побічних ефектів, таких як безсоння, загальна слабкість, сонливість, погіршення пам'яті, депресія, судоми, галюцинації, жахливі сновидіння.

Пригнічення активності ЦНС та судоми можуть бути наслідками клітинної гіпоксії внаслідок поганого серцевого викиду, прямого пригнічувального впливу на ЦНС, викликаного блокуванням натрієвих каналів, або навіть виникати внаслідок гіпоглікемії. Ліпофільні β -АБ мають посилений розподіл у мозку і, як правило, спричиняють серйозний вплив на ЦНС. Ліпофільні β -АБ також можуть сповільнювати елімінацію із крові інших лікарських засобів, які метаболізуються в печінці (наприклад, лідокаїну, теофіліну).

Найбільшою ліпофільністю володіє пропранолол (коефіцієнт розчинності в ліпідах дорівнює одиниці). Це обумовлює його виразні побічні ефекти з боку ЦНС, як-от, астения, запаморочення, головний біль, безсоння або сонливість, нічні кошмари, зниження швидкості психічних та рухових реакцій, депресія, неспокій, сплутаність свідомості або короткочасна амнезія, парестезії, галюцинації, судоми, психози, зміни настрою. Достатньо високий рівень ліпофільності притаманний також метопрололу. Тобто метопролол також володіє психо- та нейротропними ефектами та здатний спричинити небажані реакції з боку ЦНС.

Продовження додатку А

Застосування пропранололу, метопрололу може впливати на діяльність, що вимагає високої швидкості психічних і фізичних реакцій, прийняття швидкого рішення (наприклад, керування транспортними засобами, обслуговування машин і механізмів, робота на висоті), тому на період лікування слід утримуватись від такого роду діяльності.

Гідрофільні β -АБ (наприклад, атенолол, надолол, соталол) погано всмоктуються в ШКТ, не проникають або слабо проникають через ГЕБ та майже не впливають на ЦНС. Тобто ці β -АБ практично позбавлені центральних побічних ефектів. Але натомість в анотації до атенололу, наприклад, у Компендіумі, наведені імовірні небажані реакції з боку ЦНС, такі як відчуття втоми, запаморочення, порушення сну, головний біль, посилення потовиділення, депресивні розлади, нічні жахи, безсоння, сонливість, сплутаність свідомості, галюцинації, зміни настрою, психози. Також надана інформація щодо обмеження видів діяльності, які вимагають високої швидкості психічних і фізичних реакцій.

Амфогільні β -АБ (наприклад, бісопролол, піндолол) розчиняються в жирах і воді та здатні в незначній кількості проникати через ГЕБ. Тобто ці препарати виявляють помірний вплив на ЦНС.

До того ж вплив β -АБ на ЦНС можна розглядати не тільки як небажані реакції, але і як додаткові фармакологічні ефекти, які здатні розширити фармакодинамічні властивості препаратів цієї групи.

Отже, інформація щодо психо- та нейротропних властивостей різних β -АБ в різних джерелах літератури достатньо суперечлива та потребує підтвердження за результатами як доклінічних, так і клінічних випробувань.

MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY
DEPARTMENT OF CLINICAL PHARMACOLOGY AND CLINICAL PHARMACY

CERTIFICATE № 172
was received by

Kolisnichenko Kateryna

who participated in
VII International Scientific and Practical Conference “Medicines for Humans”
General duration 16 hours (0,5 credits ECTS)

Acquired competencies:

- Ability to integrate knowledge and solve complex pharmacy and clinical pharmacy problems in broad or multidisciplinary contexts.
- The ability to clearly and unambiguously convey one's own knowledge, conclusions and arguments in the field of pharmacy and clinical pharmacy to specialists and non-specialists, in particular to persons who are learning.

Achieved study results:

- Application of specialized conceptual knowledge in the field of pharmacy and related fields, taking into account modern scientific achievements.
- Acquisition of specialized knowledge, abilities and skills for solving professional problems and tasks, including for the purpose of further development of knowledge and procedures in the field of pharmacy and clinical pharmacy.

Vice-Rector for Research and Development
Head of Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy

Inna VLADYMYROVA
Igor KIREYEV

21-22 March 2024






**ВИВЧЕННЯ ПСИХО- ТА НЕЙРОТРОПНИХ
ВЛАСТИВОСТЕЙ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРІВ
В ТЕСТІ ВІДКРИТОГО ПОЛЯ**

Щокіна К.Г., Колісніченко К.О., Белік Г.В.
Національний фармацевтичний університет, м Харків, Україна

Вступ. У структурі захворюваності хвороби серцево-судинної системи посідають провідне місце. Тому оптимізація фармакотерапії серцево-судинних захворювань є однією з актуальних проблем медицини та фармакології. β -Адреноблокатори (β -АБ) є однією з груп препаратів першого вибору для терапії та профілактики ускладнень артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, тахіаритмій та інших кардіоваскулярних захворювань. Сучасні β -АБ відрізняються за фармакодинамічними та фармакокінетичними характеристиками і класифікуються за селективністю до β_1 -адренорецепторів, за ступенем розчинності в воді та ліпідах, за наявністю внутрішньої симпатичної активності та мембраностабілізуючої активності, за силою блокади специфічних рецепторів, за стабільністю і тривалістю дії.

Як відомо, за ступенем розчинності в воді та ліпідах β -АБ розподіляються на ліпофільні, гідрофільні та амфогільні. Ліпофільні β -АБ (метопролол, окспренолол, пропранолол тощо) практично повністю всмоктуються з ШКТ, легко проникають через гемато-енцефалічний бар'єр та підвищують тонус блукаючого нерва, з чим пов'язують виникнення центральних побічних ефектів, таких як безсоння, загальна слабкість, сонливість, погіршення пам'яті, депресія, судоми, галюцинації, жакливі сновидіння. Ліпофільні β -АБ, як правило, спричиняють серйозний вплив на ЦНС. Гідрофільні β -АБ (наприклад, атенолол, надолол, соталол) погано всмоктуються в ШКТ, не проникають або слабо проникають через ГЕБ та майже не впливають на ЦНС. Амфогільні β -АБ (наприклад, бісопролол, піндолол) розчиняються як у ліпідах, так і у воді та здатні в незначній кількості проникати через ГЕБ. Тобто ці препарати виявляють помірний вплив на ЦНС.

Основна частина. Метою нашої роботи було дослідити особливості впливу кардіоселективних β_1 -АБ атенололу, метопрололу та бісопрололу на ЦНС. Це надасть змогу не тільки пояснити виразність неврологічних побічних ефектів, але й припустити наявність додаткових фармакологічних властивостей певних лікарських засобів цієї групи.

Для порівняльної оцінки спектру психо- та нейротропної дії атенололу, метопрололу та бісопрололу ми вивчали їх вплив на поведінку інтактних тварин у тесті відкритого поля згідно з методичними рекомендаціями з доклінічного вивчення лікарських засобів. Це дозволило оцінити локомоторну та дослідницьку активність, вегетативний супровід емоційних реакцій під впливом досліджуваних речовин. Критерієм оцінки була кількість перетнутих квадратів, вертикальних стійок, заглядання в отвори, фекальних болюсів, уринацій та грумінгів за 5 хв. спостереження. Після зняття вихідних показників тваринам піддослідних груп вводили обрані β -АБ одноразово внутрішньошлунково за допомогою зонду: атенолол та метопролол в дозі 10 мг/кг, бісопролол – в дозі 0,5 мг/кг. Дози досліджуваних препаратів були розраховані для щурів за формулою Ю.Р. Риболовлева.

В результаті проведених досліджень визначено, що в тесті відкритого поля атенолол в дозі 10 мг/кг сприяв достовірному зниженню локомоторної активності, пригнічував показники емоційного стану інтактних тварин. Останнє може свідчити про заспокійливу дію препарату. При цьому атенолол достовірно не змінював дослідницьку поведінку щурів. Атенолол достовірно знижував суму всіх активностей в 2,3 разу, тобто виявив певний пригнічувальний вплив на ЦНС експериментальних тварин.

Продовження додатку В

Бісопролол в дозі 0,5 мг/кг в тесті відкритого поля не впливав на локомоторну активність та дослідницьку поведінку, не пригнічував показники емоційного стану інтактних тварин. Даний препарат достовірно не змінював суму всіх активностей, тобто, на відміну від атенололу, не виявляв виявив впливу на ЦНС експериментальних тварин. Метопролол в дозі 10 мг/кг достовірно знижував локомоторну активність експериментальних тварин. Так, кількість перетнутих квадратів на тлі дії препарату знизилась в 2,4 разу, число вертикальних стійок – в 2,3 разу. Препарат також пригнічував дослідницьку активність щурів, про свідчить достовірне зниження кількості обстежених отворів в 3,1 разу порівняно з аналогічним показником в групі інтактного контролю. Також досліджуваний препарат пригнічував показники емоційного стану експериментальних тварин, а саме, знижував кількість болюсів, уринацій та дефекацій. Метопролол достовірно знижував суму всіх активностей в 2,9 разу, тобто виявив пригнічувальний вплив на ЦНС експериментальних тварин.

Висновки. За результатами проведених досліджень в тесті відкритого поля можна визначити, що метопролол та атенолол достовірно знижували всі види активностей експериментальних тварин, тобто виявляли заспокійливу дію, зменшували тривожність, негативно впливали на їх дослідницьку поведінку. Це свідчить про здатність препаратів пригнічувати активність ЦНС. Бісопролол, на відміну від метопрололу та атенололу, не змінював локомоторну активність та дослідницьку поведінку, не пригнічував показники емоційного стану інтактних тварин, тобто не виявив негативного впливу на ЦНС. Отже, на відміну від метопрололу та атенололу, бісопролол практично позбавлений центральних побічних ефектів, притаманих багатьом β -АБ.

**STUDY OF BETA-ADRENOBLOCKERS
ANXIOLITIC PROPERTIES IN THE ELEVATED TEST
OF CROSS-SHAPED LABYRINTH**

Kolisnichenko K.O.

Scientific supervisor: prof. Shchokina K.H.

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

acya@ukr.net

Introduction. In the structure of morbidity, diseases of the cardiovascular system occupy a leading place. Therefore, optimization of pharmacotherapy of cardiovascular diseases is one of the urgent problems of medicine and pharmacology. β -Adrenoblockers (β -AB) are one of the groups of drugs of first choice for therapy and prevention of complications of arterial hypertension, ischemic heart disease, tachyarrhythmias and some of other cardiovascular diseases. Modern β -ABs – large group of medicines, differ in their pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics and are classified by selectivity to β_1 -adrenoceptors, by the degree of solubility in water and lipids, by the presence of internal sympathetic activity and membrane-stabilizing activity, by the strength of blockade of specific receptors, by stability and duration of action. The main side effects of β -ABs are hypotension, bradyarrhythmias, impaired peripheral blood circulation, bronchoconstriction, hypoglycemia, dyslipidemia, neurological disorders, decreased potency, dyspeptic phenomena, etc. Most of the side effects are inherent primarily to non-selective β -ABs. A feature of cardioselective β -ABs in comparison with non-selective ones is their greater affinity to β_1 -adrenoceptors of the heart than to β_2 -adrenoceptors, which are located in the smooth muscles of the bronchi, biometry, peripheral vessels, etc.

As is known, according to the degree of solubility in water and lipids, β -ABs are divided into lipophilic, hydrophilic and amphophilic. Lipophilic β -ABs (metoprolol, alprenolol, oxprenolol, propranolol, etc.) are quickly and almost completely absorbed from the gastrointestinal tract, easily penetrate the blood-brain barrier (BBB) and increase the tone of the vagus nerve, which cause the occurrence of central side effects, such as insomnia, general weakness, drowsiness, memory impairment, depression, seizures, hallucinations, terrible dreams. Propranolol has the greatest lipophilicity (the coefficient of solubility in lipids is equal to one). This determines its pronounced side effects from the central nervous system (CNS). Metoprolol also has a fairly high level of lipophilicity. Hydrophilic β -ABs (for example, atenolol, nadolol, sotalol) are poorly absorbed in the gastrointestinal tract, do not penetrate or poorly penetrate the BBB, and have almost no effect on the CNS. That is, these β -ABs are practically devoid of central side effects. Amphophilic β -ARs (for example, bisoprolol, pindolol) dissolve in fats and water and are able to penetrate the BBB in small amounts. That is, these drugs have a moderate effect on the CNS. The information regarding the psycho- and neurotropic properties of various β -ABs in various literature sources is quite contradictory and needs to be confirmed based on the results of both preclinical and clinical trials.

The aim of the study. The aim of our work was to investigate the specifics of the effect of β_1 -ABs atenolol, metoprolol and bisoprolol on the central nervous system. This will make it possible not only to explain the expressiveness of neurological side effects, but also to suggest the presence of additional pharmacological properties of certain drugs of this group.

Materials and methods. For a comparative assessment of the spectrum of anxiolytic and sedative activity of atenolol, metoprolol, and bisoprolol, we studied their effect on the behavior of intact animals in the elevated cross-maze test in accordance with the methodological recommendations for the preclinical study of medicinal products. This made it possible to evaluate the influence of the studied substances on the emotional sphere and state of anxiety of intact rats. The test is based on rodents' natural fear of being in open areas and falling from a height. The state of anxiety of the animals was assessed by the following indicators: the time of the latent period of entering the dark chamber, the total time spent in the light and dark

compartments, the number of transitions from compartment to compartment, the number of fecal boluses and urinations, and was compared with the corresponding indicators in the intact control group. After taking the initial parameters, the animals of the experimental groups were given the selected β -AB once intragastrically using a probe: atenolol and metoprolol at a dose of 10 mg/kg, bisoprolol at a dose of 0.5 mg/kg. Doses of the studied drugs were calculated for rats according to the formula of Yu.R. Rybolovlev. Rats were kept in the dark for several minutes before observation. The experimental study was carried out 30 minutes after the administration of the corresponding drug.

Obtained results. It was determined that administration of atenolol in a dose of 10 mg/kg contributed to an increase in the latent period of animals entering the dark compartment (by 216%), the time spent in the light arms of the maze (by 336%), which indicates a decrease in anxiety. The total time the rats spent in the dark compartments of the maze was significantly reduced by 23%. But at the same time, the introduction of the drug did not cause significant changes in the indicators of autonomic accompaniment of emotional reactions - the number of fecal boluses and urination did not reliably change. Therefore, it can be stated that atenolol has selective anxiolytic properties. A single administration of bisoprolol at a dose of 0.5 mg/kg did not cause changes in the time of the latent period of animals entering the dark compartment, did not change the time the rats stayed in the light and dark arms of the maze, which indicates that bisoprolol does not have anxiolytic properties. At the same time, the use of the drug did not cause significant changes in the number of fecal boluses and urinations. That is, this drug did not affect the indicators of autonomic accompaniment of emotional reactions. Therefore, it can be stated that bisoprolol in the selected dose does not have a significant effect on the activity of the central nervous system of experimental animals. The use of atenolol in a dose of 10 mg/kg contributed to an increase in the latent period of animals entering the dark compartment (by 267%) and the time spent in the light arms of the maze (by 383%), which indicates a decrease in anxiety. The total time the rats spent in the dark compartments of the maze was significantly reduced by 28%. Administration of the drug contributed to a reliable decrease in the indicators of vegetative accompaniment of emotional reactions, namely, it reliably reduced the number of fecal boluses and urinations by 3.6 times. Therefore, it can be stated that atenolol has anxiolytic properties and is capable of exhibiting a certain depressant effect on the central nervous system. The latter confirms the anti-anxiety effect of the drug, revealed in the open field test.

Conclusions. Thus, based on the results of the research, it can be concluded that atenolol and metoprolol, unlike bisoprolol, have a moderate depressant effect on the central nervous system of experimental animals. That is, these drugs are characterized by central side effects, such as insomnia, general weakness, drowsiness, memory impairment, depression, convulsions, hallucinations, terrible dreams. Their use can affect activities that require a high speed of mental and physical reactions, quick decision-making (for example, driving vehicles, servicing machines and mechanisms, working at heights), therefore, during the treatment period, you should refrain from such activities. Unlike metoprolol and atenolol, bisoprolol is practically devoid of central side effects inherent in β -ABs. On the other hand, it can be assumed that atenolol and metoprolol have moderate sedative and anxiolytic properties, which can give these drugs additional pharmacodynamic properties. As you know, stress is one of the important etiopathogenetic factors of hypertension, tachyarrhythmia, coronary heart disease. Of course, the presence of a stress-protective effect of these drugs requires additional in-depth research.

Therefore, the pharmacodynamics of modern cardioselective β -adrenoblockers have not yet been definitively studied. Their clarification requires additional in-depth preclinical and clinical research. Additional data will allow not only to specify the side effects of the drugs and to determine the conditions of their rational use, but will also help to expand the pharmacodynamic capabilities of drugs of this group.



СЕРТИФІКАТ УЧАСНИКА

Цим засвідчується, що

Kolisnichenko K.O.

Scientific supervisor: prof. Shchokina K.H.

брав(ла) участь у роботі

XXX Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів

«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

В.о. ректора
Національного фармацевтичного
університету



Алла КОТВИЦЬКА

17-19 квітня 2024 р., м. Харків

