

## СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ S-АМЛОДИПИНА НИКОТИНАТА И АМЛОДИПИНА БЕЗИЛАТА НА АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ БОДРСТВУЮЩИХ КРЫС

Т. С. Ганьшина<sup>1</sup>, Г. А. Ким<sup>2</sup>, А. В. Гнездилова<sup>1</sup>, А. А. Горбунов<sup>1</sup>, Р. С. Мирзоян<sup>1</sup>

На бодрствующих крысах с регистрацией артериального давления в хвостовой артерии проводили сравнительное изучение блокаторов кальциевых каналов — S-амлодипина никотината и амлодипина безилата. Проведенные опыты показали, что оба препарата статистически значимо и длительно снижают уровень артериального давления у исследуемых животных. Вместе с тем установлено, что S-амлодипина никотинат по силе и длительности гипотензивного эффекта превосходит амлодипина безилат.

**Ключевые слова:** S-амлодипина никотинат; амлодипина безилат; артериальное давление; бодрствующие крысы.

### ВВЕДЕНИЕ

Производное дигидропиридинового ряда амлодипин в виде безилата и малеата является блокатором кальциевых каналов L-типа и широко применяется в медицинской практике для лечения гипертонической болезни, стенокардии и аритмий. S-амлодипин представляет собой активный левовращающий изомер амлодипина, существенно превосходящий R-энантиомер, который практически лишен блокирующих свойств по отношению к медленным кальциевым каналам. В последние годы предложен S-амлодипина никотинат [1], который также обладает выраженной гипотензивной активностью [2, 3]. Однако в литерату-

ре мы не обнаружили сведений о сравнительном экспериментальном изучении S-амлодипина никотината и амлодипина безилата.

Поэтому целью настоящего исследования явилось изучение влияния S-амлодипина никотината и препарата сравнения амлодипина безилата на уровень артериального давления бодрствующих крыс.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проводили на 40 бодрствующих крысах, полученных из питомника РАМН “Столбовая”. Изучение артериального давления проводили у крыс с регистрацией артериального давления в хвостовой артерии [1]. Систолическое артериальное давление измеряли с помощью прибора NIDP 200A фирмы BIOPAC system Inc. (small animal tail noninvasive blood pressure system), который соединен с персональным компьютером. Для этой цели использовали специальную манжету, которую устанавливали на хвосте животного. Жи-

<sup>1</sup> Лаборатория фармакологии цереброваскулярных расстройств ФГБУ “НИИ фармакологии им. В. В. Закусова” РАМН, 125315, Москва, Балтийская ул., 8.

<sup>2</sup> ООО “Консорциум-Пик”, 125047, Москва, Оружейный пер., д. 25, стр. 1.

Таблица 1. Влияние S-амлодипина никотината в дозе 5 и 10 мг/кг при пероральном способе введения на уровень артериального давления у бодрствующих крыс

Опыт	Артериальное давление										
	Фон	1 ч		2 ч		4 ч		6 ч		24 ч	
		мм рт. ст.	% изм.	мм рт. ст.	% изм.	мм рт. ст.	% изм.	мм рт. ст.	% изм.	мм рт. ст.	% изм.
<b>5 мг/кг</b>											
1	90	65	-28	60	-33	60	-33	80	-11	80	-11
2	130	75	-42	70	-46	70	-46	70	-46	85	-35
3	110	60	-45	55	-50	75	-32	55	-50	75	-32
4	95	70	-26	60	-37	60	-37	120	+26	90	-5
5	110	65	-41	65	-41	65	-41	75	-32	80	-27
6	110	60	-45	110	0	80	-27	70	-36	75	-32
7	120	55	-54	75	-38	70	-42	70	-42	60	-50
8	100	60	-40	50	-50	110	+10	60	-40	75	-25
9	80	60	-25	75	-6	60	-25	65	-19	110	+38
10	80	60	-25	60	-25	50	-38	50	-38	60	-25
Медиана	105	60*	-40	62,5*	-37,5	67,5*	-35	70*	-37	77,5*	-26

Таблица 1. (Продолжение)

Опыт	Артериальное давление										
	Фон	1 ч		2 ч		4 ч		6 ч		24 ч	
		мм рт. ст.	% изм.	мм рт. ст.	% изм.	мм рт. ст.	% изм.	мм рт. ст.	% изм.	мм рт. ст.	% изм.
<b>10 мг/кг</b>											
1	134	100	-25	65	-50	69	-48	60	-55	55	-59
2	130	72	-45	57	-56	55	-58	52	-60	47	-64
3	90	55	-39	53	-41	66	-27	70	-22	67	-26
4	110	75	-32	80	-27	60	-45	90	-18	97	-12
5	150	90	-40	60	-60	95	-37	100	-33	120	-20
6	140	70	-50	50	-64	55	-61	55	-61	70	-50
7	130	85	-35	80	-38	80	-38	90	-31	95	-27
8	160	70	-56	65	-60	90	-44	110	-31	140	-13
9	130	70	-46	130	0	120	-8	120	-8	110	-15
10	120	80	-33	120	0	80	-33	100	-17	90	-25
Медиана	130	77,5*	-39,5	72,5*	-45,5	80*	-41	90*	-31	92,5*	-25,5

\* —  $p \leq 0,05$ .

Таблица 2. Влияние дистиллированной воды и амлодипина бензилата в дозе 10 мг/кг при пероральном введении на уровень артериального давления у бодрствующих крыс

Опыт	Артериальное давление										
	Фон	1 ч		2 ч		4 ч		6 ч		24 ч	
		мм рт. ст.	% изм.	мм рт. ст.	% изм.	мм рт. ст.	% изм.	мм рт. ст.	% изм.	мм рт. ст.	% изм.
<b>Дистиллированная вода</b>											
1	100	100	0	104	+4	93	-7	90	-10	90	-10
2	115	100	-13	115	0	120	4	105	-9	110	-4
3	150	160	7	110	-27	115	-23	11	-26	110	-27
4	140	120	-14	100	-29	97	-31	100	-29	120	-14
5	120	120	0	80	-33	90	-25	90	-25	100	-17
6	100	94	-6	94	-6	85	-15	100	0	90	-10
7	100	70	-30	120	20	100	0	120	20	90	-10
8	100	140	40	120	20	130	30	120	20	130	30
9	105	110	5	110	5	100	-5	90	-15	100	-5
10	120	110	-8	125	4	100	-17	120	0	120	0
Медиана	110	110	-3	110	2	100	-11	102,5	-9,5	105	-10
<b>Амлодипина бензилат в дозе 10 мг/кг</b>											
1	130	110	-15	70	-46	120	-8	70	-46	130	0
2	130	100	-23	110	-15	70	-46	80	-38	80	-38
3	160	85	-47	70	-56	90	-44	80	-50	120	-25
4	110	100	-10	95	-14	90	-18	90	-18	110	0
5	145	120	-17	110	-24	110	-24	120	-17	135	-7
6	130	120	-8	125	-4	120	-8	120	-8	125	-4
7	135	115	-15	110	-19	100	-26	100	-26	135	0
8	140	130	-7	80	-43	110	-21	110	-21	110	-21
9	140	90	-35	90	-36	120	-14	100	-29	120	-14
10	115	90	-22	95	-17	100	-13	105	-9	115	0
Медиана	132,5	105*	-16	95*	-21,5	105*	-19,5	100*	-23,5	120	-5,5

\* —  $p \leq 0,05$ .

вотное помещали в специальную камеру с подогревом до 37 °С. Измерение уровня артериального давления производили до введения препарата или дистиллированной воды и через 1, 2, 4, 6 и 24 ч после введения.

В работе использованы S-амлодипина никотинат (производство ООО “ЭКОХИМ-ИННОВАЦИИ” по заказу ООО “Консорциум-ПИК”) и амлодипина бензилат (фирмы Shanghai Rokem International Trading Co.,

LTD), которые растворяли в 2 мл дистиллированной воды и вводили животным внутрь с помощью желудочного зонда. S-амлодипина никотинат изучали в 2 дозах — 5 и 10 мг/кг.

Результаты исследования обрабатывали методом вариационной статистики с использованием программы Statistica 8.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении препарата в дозе 5 мг/кг при пероральном способе введения установлено, что S-амлодипина никотинат вызывает снижение уровня артериального давления. Гипотензивный эффект препарата начинает проявляться через 1 ч и составляет в среднем 40 % от исходного уровня. Эффект препарата на таком уровне сохраняется в течение 6 ч. Через 24 ч уровень давления остается пониженным и в среднем составляет 26 % от исходного уровня (табл. 1).

При изучении препарата в дозе 10 мг/кг при пероральном введении было показано, что гипотензивный эффект S-амлодипина никотината проявляется в той же степени, что и при применении его в дозе 5 мг/кг и через 1 ч составляет в среднем 39,5 %, а через 2 ч — 45,5 %. Эффект препарата сохраняется в течение суток и через 24 ч составляет в среднем 25,5 % от исходного уровня (табл. 1).

В отдельной серии опытов изучали влияние дистиллированной воды, как растворителя препаратов, на уровень артериального давления бодрствующих крыс при пероральном введении в том же объеме. Проведенные эксперименты показали, что дистиллированная вода не оказывает влияния на систолическое давление исследуемых животных. Уровень артериального давления на протяжении всего эксперимента не претерпевает статистически значимых изменений (табл. 2).

В качестве препарата сравнения был использован амлодипина безилат, который вводили в дозе 10 мг/кг перорально. Артериальное давление измеряли до вве-

дения и через 1, 2, 4, 6 и 24 ч после применения препарата.

Опыты показали, что амлодипина безилат у бодрствующих крыс вызывает снижение уровня артериального давления. Гипотензивный эффект развивается уже через 1 ч и составляет в среднем 16 %, т.е. уступает по силе действия S-амлодипина никотинату (– 39,5 %,  $p < 0,05$ ). Это различие между S-амлодипина никотинатом и амлодипина безилатом наблюдается на протяжении всего периода наблюдения (табл. 1 и 2). Более того, следует отметить, что у 4 животных из 10 гипотензивный эффект амлодипина безилата через 24 ч отсутствовал (табл. 2).

Таким образом, проведенное исследование по изучению влияния S-амлодипина никотината в сравнении с амлодипина безилатом на уровень артериального давления у бодрствующих крыс позволило установить, что S-амлодипина никотинат по силе и длительности эффекта у бодрствующих крыс существенно превосходит амлодипина безилат.

## ВЫВОДЫ

1. S-амлодипина никотинат в дозах 5 и 10 мг/кг при пероральном способе введения обладает выраженным гипотензивным эффектом у бодрствующих крыс.

2. Амлодипина безилат также вызывает снижение артериального давления у бодрствующих крыс в течение суток, но по силе и длительности эффекта достоверно уступает S-амлодипина никотинату.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Y. S. Chung, M. Ch. Ha, *United States Patent, S-(-)-amlodipine nicotinate and process for the preparation thereof*, Pub. No.: US 2006 / 0014795 A1, Jan. 19 (2006).
2. S. A. Kim, S. Park, N. Chung, et al., *Clin Ther.*, **5**, 845 – 857 (2008).
3. J. Y. Park, K. A. Kim, P. W. Park, et al., *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **44**, 641 – 647 (2006).

Поступила 01.07.14

## COMPARATIVE STUDY OF THE EFFECT OF S-AMLODIPINE NICOTINATE AND AMLODIPINE BENZYLATE ON THE ARTERIAL PRESSURE OF AWAKE RATS

T. S. Gan'shina<sup>1</sup>, G. A. Kim<sup>2</sup>, A. V. Gnezdilova<sup>1</sup>, A. A. Gorbunov<sup>1</sup>, and R. S. Mirzoyan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Baltiiskaya ul. 8, Moscow, 125315 Russia

<sup>2</sup> Consortium-PIK, Oruzheyniy per. 25, Moscow, 125047 Russia

We have performed a comparative study of the effects of two calcium channel blockers, S-amlodipine nicotinate and amnloдipine benzylate, on the arterial pressure (AP) of awake rats measured in the tail artery. The results of experiments showed that both preparations produce a statistically significant long-term decrease in the AP of animals. In respect of both strength and duration of the hypotensive effect, S-amlodipine nicotinate somewhat exceeds amnloдipine benzylate.

**Keywords:** S-amlodipine nicotinate, amnloдipine benzylate, arterial pressure, awake rats