

ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

ВЛИЯНИЕ S-АМЛОДИПИНА НИКОТИНАТА НА МОЗГОВОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ КРЫС В УСЛОВИЯХ ИШЕМИЧЕСКОГО И ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЙ МОЗГА

Т. С. Ганьшина¹, Г. А. Ким², А. В. Гнездилова¹, И. Н. Курдюмов¹, Р. С. Мирзоян¹

Проведено сравнительное изучение влияния S-амлодипина никотината и нимодипина на локальный мозговой кровоток большого мозга интактных крыс и в условиях ишемического или геморрагического поражений мозга. Установлено, что S-амлодипина никотинат в большей степени усиливает кровоснабжение мозга крыс в условиях его ишемического и геморрагического поражений в отличие от интактных животных. S-амлодипина никотинат по цереброваскулярной активности существенно превосходит нимодипин в опытах на крысах с сосудистой патологией мозга ишемической и геморрагической природы.

Ключевые слова: S-амлодипина никотинат; нимодипин; мозговое кровообращение; ишемия мозга; геморрагическое поражение головного мозга; крысы.

ВВЕДЕНИЕ

В неврологической практике в комплексной терапии цереброваскулярных расстройств, особенно с геморрагическим поражением мозга, широкое распространение получил блокатор кальциевых каналов L-типа дигидропиридинового ряда нимодипин. К производным этого ряда относится также и амлодипин, который используется в медицинской практике для лечения больных гипертонической болезнью, стенокардией и аритмиями. Амлодипин выпускается и назначается больным в виде безилата и малеата. В последние годы предложен S-амлодипина никотинат [5], который обладает выраженной гипотензивной активностью [6, 7]. В литературе мы не обнаружили сведений о цереброваскулярной активности S-амлодипина никотината. Вместе с тем, согласно полученным нами ранее данным, введение в структуру соединений остатка никотиновой кислоты, на примере пикамилона, усиливает цереброваскулярную активность соединений [3].

В соответствии с этим настоящее исследование посвящено сравнительному изучению влияния S-амлодипина никотината и нимодипина на мозговое кровообращение крыс с использованием моделей ишемического и геморрагического поражений мозга. Выбор двух моделей цереброваскулярных расстройств обусловлен тем, что, несмотря на существенные различия в этиологии и патогенезе ишемического и геморрагического инсультов, их объединяет недостаточность мозгового кровообращения. Поэтому в этих условиях

необходимо фармакологическое воздействие на мозговые сосуды с целью восстановления исходного уровня мозгового кровообращения.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводили на 50 наркотизированных (уретан 1,2 мг/кг, внутривенно) нелинейных крысах-самцах массой 250 – 300 г, полученных из питомника РАМН “Столбовая”. Экспериментальную работу осуществляли в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 267 “Об утверждении правил лабораторной практики” от 19.06.2003 и правилами, принятыми “Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях: EST № 23” от 18.03.1986 (Страсбург, 1986).

Для оценки состояния микроциркуляции проводили регистрацию локального мозгового кровотока в теменной области коры головного мозга крыс с помощью лазерного доплеровского флоуметра ALF-21 фирмы “Transonic System Inc.” (США). Для этой цели игольчатый датчик флоуметра диаметром 0,8 мм устанавливали на теменной области коры головного мозга на расстоянии 6 – 7 мм дистальнее основания средней мозговой артерии по направлению к ее центральной ветви с помощью микроманипулятора и коромысла. Регистрацию артериального давления производили в бедренной артерии через силиконовый катетер, введение препарата осуществляли через силиконовый катетер в бедренную вену. Мозговой кровоток и уровень артериального давления регистрировали на полиграфе фирмы “БИОРАК” (США), а запись показателей производили в цифровом режиме на персональном компьютере.

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

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

В работе использована модель глобальной преходящей ишемии мозга. Глобальную преходящую ишемию у крыс вызывали окклюзией с помощью зажимов обеих общих сонных артерий в течение 10 мин. Одновременно методом кровопускания снижали уровень артериального давления до 40–50 мм рт. ст. Спустя 10 мин удаляли зажимы и кровь реинфузировали [4]. Вещества вводили через 40–45 мин после глобальной преходящей ишемии мозга.

Геморрагическое поражение мозга воспроизводили у наркотизированных крыс по А. Н. Макаренко и соавт. [2].

В работе использованы S-амлодипина никотинат (производство ООО “ЭКОХИМ-ИННОВАЦИИ” по заказу ООО “Консорциум-ПИК”) в дозе 0,1 мг/кг внутривенно и нимодипин (фирмы Bayer Schering Pharma AG, Германия) в дозе 0,03 мг/кг внутривенно.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние S-амлодипина никотината и нимодипина на локальный мозговой кровоток в коре головного мозга и уровень артериального давления интактных крыс

В опытах на наркотизированных интактных крысах показано, что S-амлодипина никотинат в дозе 0,1 мг/кг при внутривенном введении вызывает увеличение локального мозгового кровотока в 6 опытах из 13 на 14–17 %, которое развивается к концу эксперимента. В остальных опытах ($n = 7$) кровоток даже понижается (рисунок, а). Уровень артериального давления при этом постепенно понижается в среднем на 14,5 %.

Следует отметить, что нимодипин (0,03 мг/кг, внутривенно) в опытах на интактных наркотизированных крысах сразу после введения вызывает увеличение локального кровотока в коре мозга крыс в среднем на 36,6 %, через 10 мин кровоток снижается и составляет в среднем 10 % от исходного уровня и на таком уровне сохраняется до конца эксперимента (рисунок, б). Уровень артериального давления при этом понижается в среднем на 39,9 %.

Влияние S-амлодипина никотината и нимодипина на локальный кровоток в коре головного мозга и артериальное давление крыс в условиях глобальной преходящей ишемии

У крыс в условиях глобальной преходящей ишемии S-амлодипина никотинат (0,1 мг/кг, внутривенно) сразу после введения вызывает значимое увеличение локального мозгового кровотока, которое постепенно повышается и к 90 мин составляет 42,5 % (табл. 1, рисунок, а). В условиях ишемического поражения мозга S-амлодипина никотинат вызывает постепенно развивающееся небольшое и к концу эксперимента статистически значимое понижение уровня артериального давления в среднем на 3,3 %.

В опытах на животных в условиях глобальной преходящей ишемии установлено, что нимодипин сразу же после внутривенного введения в дозе 0,03 мг/кг вызывает увеличение локального мозгового кровотока в коре головного мозга крыс в среднем на 29,8 %. Однако, в отличие от S-амлодипина никотината, через 10 мин эффект нимодипина ослабляется, составляя в среднем 17,3 %, и остается на этом уровне до конца эксперимента (табл. 2, рисунок, б). Нимодипин (0,03 мг/кг внутривенно) у животных в условиях глобальной преходящей ишемии мозга вызывает сниже-

Таблица 1. Влияние S-амлодипина никотината (0,1 мг/г, внутривенно) на локальный мозговой кровоток (ЛМК) у крыс после глобальной преходящей ишемии

Опыт	ЛМК																
	30 мин после ишемии, фон, у. е.		после S-амлодипина никотината														
	20 мин		30 мин		40 мин		50 мин		60 мин		70 мин		80 мин		90 мин		
у. е.	%	у. е.	%	у. е.	%	у. е.	%	у. е.	%	у. е.	%	у. е.	%	у. е.	%	у. е.	%
1	18	21	17	17	–6	17	–6	20	11	20	11	22	22	19	6	25	39
2	54	60	11	67	24	69	28	77	43	71	31	70	30	68	26	61	13
3	19	20	5	21	11	22	16	22	16	23	21	26	37	23	21	23	21
4	24	32	33	32	33	35	46	37	54	38	58	38	58	39	63	35	46
5	15	14	–7	14	–7	14	–7	14	–7	15	0	22	47	25	67	23	53
6	45	53	18	57	27	59	31	60	33	59	31	57	27	55	22	64	42
7	14	16	14	17	21	18	29	19	36	19	36	19	36	20	43	20	43
8	20	24	20	25	25	28	40	32	60	30	50	30	50	27	35	27	35
9	19	24	26	25	32	24	26	26	37	31	63	33	74	35	84	37	95
10	33	33	0	29	–12	28	–15	28	–15	52	58	47	42	48	45	48	45
Медиана	19,5	24*	15,5	25*	22,5	26	27,0	27*	34,5	30,5*	33,5	31,5*	39,5	31*	39	31*	42,5

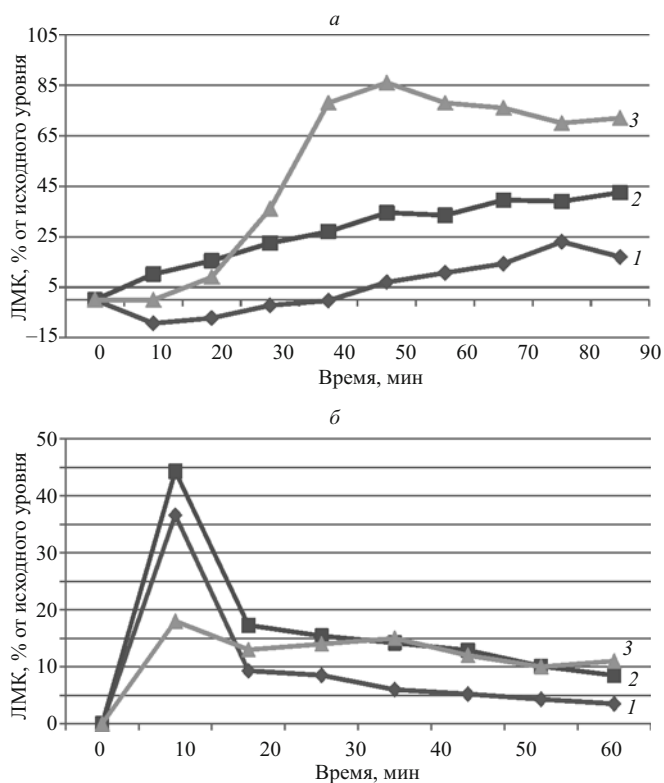
* Достоверное отличие от фонового значения, $p \leq 0,05$.

ние уровня артериального давления в среднем на 35,4 % (1 мин) и на 17 % (10 и более мин).

Влияние S-амлодипина никотината и нимодипина на локальный мозговой кровоток и уровень артериального давления крыс в условиях модели геморрагического поражения мозга

Геморрагическое поражение внутренней капсулы мозга вызывает значительное снижение уровня мозгового кровотока в коре большого мозга крыс, как в ипсилатеральном полушарии, так и в зоне контралатерального полушария, симметричной повреждению [1]. Исходный уровень локального мозгового кровотока снижается сразу же после моделирования геморрагического инсульта в среднем на 29 % ($p < 0,05$). Следует отметить, что при геморрагическом поражении мозга снижение локального мозгового кровотока в большинстве опытов наблюдается в течение 1,5 – 2 ч наблюдения и к концу эксперимента составляет в среднем 40 %. В условиях геморрагического поражения мозга уровень артериального давления у животных в большинстве опытов снижается, в некоторых опытах наблюдается либо отсутствие изменений, либо некоторое его повышение.

Эксперименты на крысах в условиях геморрагического поражения мозга показали, что S-амлодипина никотинат (0,1 мг/кг, внутривенно), введенный через 30 мин после моделирования геморрагии, вызывает статистически значимое увеличение локального мозгового кровотока в коре головного мозга крыс в среднем на 29 %, которое сохраняется до конца эксперимента — 90 мин (табл. 3, рисунок, а). Следует отметить, что в этих условиях под влиянием S-амлодипина никотината не наблюдается значимых изменений уровня артериального давления.



Влияние S-амлодипина никотината (а) и нимодипина (б) на локальный мозговой кровоток: 1) интактные животные; 2) крысы в условиях глобальной преходящей ишемии; 3) модель геморрагического поражения мозга.

В условиях геморрагического поражения мозга нимодипин (0,03 мг/кг, внутривенно) вводили также через 30 мин после геморрагии. Препарат у животных в этих условиях вызывает увеличение мозгового кровотока в коре головного мозга крыс через 10 мин в сред-

Таблица 2. Влияние нимодипина (0,03 мг/кг, внутривенно) на локальный мозговой кровоток (ЛМК) у крыс после глобальной преходящей ишемии

Опыт	ЛМК														
	фон 1		ишемия		реперфузия		после реперфузии, фон 2		после нимодипина						
	у. е.	у. е.	%	у. е.	%	у. е.	%	1 мин		10 мин		30 мин		40 мин	
1	28	6,4	-77,1	81,4	190,7	21,5	-23,2	29,3	36,3	25,4	18,1	24,2	12,6	23,1	7,4
2	21,6	2,5	-88,4	82	279,6	15	-30,6	18,9	26,0	17,5	16,7	17	13,3	18,6	24,0
3	33,1	2,5	-92,4	94	184,0	14	-57,7	18	28,6	12,8	-8,6	11,3	-19,3	10,9	-22,1
4	42	2,5	-94,0	110	161,9	23,7	-43,6	27,3	15,2	23,5	-0,8	24,9	5,1	25,1	5,9
5	46	3,2	-93,0	110	139,1	17,5	-62,0	36	105,7	28	60,0	23,5	34,3	19	8,6
6	35,4	2	-94,4	105	196,6	30,8	-13,0	35,5	15,3	37,2	20,8	40	29,9	42	36,4
7	41,1	3	-92,7	115	179,8	29	-29,4	41,5	43,1	34,2	17,9	36	24,1	36,6	26,2
8	20,4	4,8	-76,5	91	346,1	19,1	-6,4	31,7	66,0	26,7	39,8	26,3	37,7	25,9	35,6
9	25,7	7,8	-69,6	50,7	97,3	19,8	-23,0	24	21,2	21,1	6,6	22,8	15,2	23,2	17,2
10	33,7	2,5	-92,6	108	220,5	23,8	-29,4	30,3	27,3	26,3	10,5	25,7	8,0	25,5	7,1
Медиана	33,4	2,8	-92,5	99,5	187,4	20,7	-29,4	29,8*	44,3	25,9*	17,3	24,6*	14,2	24,2*	12,9

* Достоверное отличие от фонового значения, $p \leq 0,05$.

Таблица 3. Влияние S-амлодипина никотината (0,1 мг/кг, внутривенно) на локальный мозговой кровоток (ЛМК) у крыс в условиях модели геморрагического инсульта (ГИ) у крыс

Опыт	ЛМК																
	фон 1	после ГИ		30 мин после ГИ, фон 2		после S-амлодипина											
		у. е.	%	у. е.	%	10 мин		20 мин		30 мин		40 мин		50 мин		60 мин	
1	50	8	-84	22	-56	29	32	34	54	33	50	35	59	39	77	37	68
2	13	8	-39	11	-16	11	0	12	9	15	36	22	100	25	127	24	118
3	17	12	-29	16	-6	19	19	22	37	36	125	34	112	36	125	41	156
4	28	20	-29	10	-64	19	90	19	90	24	140	28	140	30	200	30	200
5	18	14	-22	14	-22	11	-22	12	-14	18	29	25	78	26	86	25	78
6	48	44	-19	28	-63	26	-7	24	-14	29	4	30	7	33	18	32	14
7	50	47	-6	28	-44	24	-14	26	-7	30	7	32	14	33	18	33	18
Медиана	28	14	-29	16	-44	19	0	22	9	29*	36	30*	78	33*	86	32*	78

Таблица 4. Влияние нимодипина (0,03 мг/кг, внутривенно) на локальный мозговой кровоток (ЛМК) у крыс в условиях модели геморрагического инсульта (ГИ) у крыс

Опыт	ЛМК									
	30 мин после ГИ	после нимодипина								
		10 мин		20 мин		30 мин		60 мин		
	у. е.	у. е.	%	у. е.	%	у. е.	%	у. е.	%	
1	41,7	43,6	4,6	44,2	6,0	44,6	7,0	42,1	1,0	
2	28,4	30,6	7,7	30,4	7,0	30,3	6,7	34,5	21,5	
3	40,1	51,9	29,4	49,7	23,9	45,6	13,7	41,2	2,7	
4	22,2	28,2	27	29	30,6	31,7	42,8	29,6	33,3	
5	7,7	8,8	14,3	8,5	10,4	8,2	6,5	8,2	6,5	
6	18	19	5	20	11,1	18,1	0,6	18	0	
7	11,1	12	10	11,8	6,3	11,9	7,2	11,4	2,7	
8	16,1	17,8	10,6	16,9	5,0	17,1	6,2	15,1	-6,2	
9	19,5	21,5	10,3	20,7	6,2	20,9	7,2	17,3	-11,3	
Медиана	19,5	21,5*	10,3	20,7*	7	20,9*	7	18	2,7	

нем на 10,3 %, затем кровоток немного снижается, но остается повышенным до конца опыта (табл. 4, рисунок, б). Цереброваскулярный эффект нимодипина сопровождается небольшой гипотензией.

Проведенное исследование по изучению влияния S-амлодипина никотината на мозговое кровообращение крыс позволило установить, что препарат в условиях экспериментальных ишемического и геморрагического поражений мозга обладает более выраженной цереброваскулярной активностью в сравнении с нимодипином.

Установлено, что у интактных животных S-амлодипина никотинат, в отличие от нимодипина, вызывает небольшое увеличение кровотока в коре головного мозга, а в опытах на животных в условиях глобальной преходящей ишемии мозга увеличивает мозговой кровоток в коре головного мозга в большей степени и более продолжительно (42,5 и 29,8 % соответственно, $p \leq 0,05$).

S-амлодипина никотинат статистически значимо превосходит по цереброваскулярному эффекту нимодипин при изучении на животных в условиях модели геморрагического инсульта. Нимодипин в этих условиях увеличивает локальный кровоток в коре большого мозга крыс на 10,3 %, тогда как S-амлодипина никотинат усиливает кровоснабжение мозга на 86 % ($p \leq 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. S-амлодипина никотинат в большей степени, чем нимодипин, увеличивает локальный мозговой кровоток у крыс, перенесших глобальную преходящую ишемию мозга.

2. S-амлодипина никотинат по силе и продолжительности цереброваскулярного действия (усиление кровоснабжения мозга) значительно превосходит нимодипин в условиях модели геморрагического поражения мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Т. С. Ганьшина, И. Н. Курдюмов, А. И. Турилова и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **72**(6), 18 – 21 (2009).
2. А. Н. Макаренко, Н. С. Косицын, Н. В. Пасикова, М. М. Свинов, *Ж. высшей нервной деятельности.*, **52**(6), 765 – 768 (2002).
3. Р. С. Мирзоян, Т. С. Ганьшина, *Фармакол. и токсикол.*, **52**(1), 23 – 26 (1989).
4. Р. С. Мирзоян, М. Б. Плотников, Т. С. Ганьшина и др., *Методические рекомендации по доклиническому изучению лекарственных средств для лечения нарушений мозгового кровообращения и мигрени*, Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств, А. Н. Миросов (ред.), Часть первая, ГрифиК, Москва (2012), сс. 480 – 487.
5. 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).
6. S. A. Kim, S. Park, N. Chung, et al., *Clin. Ther.*, **5**, 845 – 857 (2008).
7. J. Y. Park, K. A. Kim, P. W. Park, et al., *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **44**, 641 – 647(2006).

Поступила 01.07.14

EFFECT OF S-AMLODIPINE NICOTINATE ON THE CEREBRAL CIRCULATION IN RATS UNDER CONDITIONS OF ISCHEMIC AND HEMORRHAGIC BRAIN INJURY**T. S. Gan'shina¹, G. A. Kim², A. V. Gnezdilova¹, I. N. Kurgumov¹, and R. S. Mirzoyan¹**¹ Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Baltiiskaya ul. 8, Moscow, 125315 Russia² Consortium-PIK, Oruzheinyi per. 25, Moscow, 125047 Russia

We have performed a comparative study of the effects of S-amlodipine nicotinate and nimodipine on the local cerebral blood flow were studied in intact rats and those with model ischemic and hemorrhagic brain injury. It is established that S-amlodipine nicotinate produces a somewhat more pronounced enhancement of cerebral blood flow in rats with ischemic and hemorrhagic brain injury than in intact animals. In addition, S-amlodipine nicotinate significantly exceed nimodipine with respect to cerebrovascular activity in rats with brain pathology of both ischemic and hemorrhagic nature.

Keywords: S-amlodipine nicotinate; nimodipine; cerebral blood flow; cerebral ischemia; hemorrhagic brain injury; rats