

## Изучение фармакологических свойств нового комбинированного препарата с гипотензивным действием

О.П.Стрилец

Национальный фармацевтический университет, кафедра биотехнологии  
Харьков, Украина

Представлены результаты исследования фармакологических свойств нового комбинированного антигипертензивного препарата. В качестве объекта исследований использовали насыпную массу для приготовления таблеток, в состав которой входят амлодипин, лизиноприл, индапамид и вспомогательные вещества. Изучение специфической активности проводили на крысах линии WAG. Установлено, что разработанный комбинированный препарат в дозе 4 мг/кг проявляет выраженное гипотензивное и противоритмическое действие, сравнимое с действием препарата «Гиприл А» (Индия), не нарушая выделительную функцию почек.

*Ключевые слова:* комбинированное гипотензивное средство, гипотензивная, противоритмическая, диуретическая активность.

### ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания сегодня — актуальная проблема мировой и национальной медицинской практики. Ведущее место среди данной патологии принадлежит артериальной гипертензии (АГ). Распространенность ее в Украине составляет 29% в городской и 36% в сельской местности. В основе медикаментозной терапии АГ лежит оптимальная комбинация препаратов, патогенетически воздействующих на наибольший диапазон критериев стратификации риска, эффективных и безопасных, в том числе и при лекарственном взаимодействии. Результаты многочисленных клинических исследований показывают, что нормализация артериального давления (АД) в обычных условиях и в режиме монотера-

пии достигается лишь у 9-30% пациентов, однако применение двух и более лекарственных препаратов увеличивает шансы нормализации АД до 70-90% [2]. Основным принципом комбинированной антигипертензивной терапии является сочетание препаратов с разным механизмом действия для достижения дополнительного антигипертензивного эффекта и уменьшения частоты развития побочных эффектов за счет использования малых доз препаратов. Комбинированная терапия может проводиться разными способами. Для этого 2, 3 и более лекарственных препаратов могут назначаться последовательно с постепенным титрованием доз каждого препарата до достижения целевого АД [2, 7, 11]. Хорошей альтернативой применения рациональных комбинаций является использование фиксированных низкодозированных комбинаций лекарственных средств. При этом повышаются эффективность и безопасность проводимой антигипертензивной терапии, снижается стоимость лечения за счет меньшей стоимости входящих в комбинацию антигипертензивных препаратов в меньших дозах, а применение препарата, как правило, 1 раз в сутки увеличивает приверженность больных к лечению и положительно сказывается на его эффективности [1, 2].

Новый комбинированный препарат для лечения гипертонической болезни под условным названием «Амлид» — это сбалансированный состав трех действующих веществ: амлодипина (антагонист кальция), лизиноприла (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и индапамида (диуретик) [6].

Амлодипин относится к антагонистам кальция группы дигидропиридинов длительного действия и вызывает выраженную дилатацию коронарных и периферических артерий. Поскольку амлодипин обладает большей селективностью к гладкомышечным клеткам сосудов, чем кардиомиоцитам, он снижает периферическое сосудистое сопротивление без влияния на сердечную проводимость или

сократительную способность миокарда. В многочисленных клинических исследованиях была продемонстрирована способность амлодипина эффективно контролировать АД, особенно у лиц старшей группы. Представленные данные и результаты других многочисленных исследований свидетельствуют о многонаправленности действия амлодипина. Наряду с адекватным и долговременным контролем АД препарат метаболически нейтрален, имеет положительный липидный спектр, угнетает атерогенез, подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток артерий в сторону эндотелия, замедляет синтез коллагена, в эксперименте оказывает антиоксидантное и цитопротективное, кардиопротективное и ренопротективное действие [7, 10].

Лизиноприл – ингибитор АПФ, уменьшает образование ангиотензина II из ангиотензина I. Снижение содержания ангиотензина II ведет к прямому уменьшению выделения альдостерона, уменьшает деградацию брадикинина и увеличивает синтез простагландинов, снижает общее периферическое сопротивление сосудов, артериальное давление, преднагрузку, давление в легочных капиллярах, вызывает увеличение минутного объема крови и повышение толерантности миокарда к нагрузкам у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). При этом артерии расширяются в большей степени, чем вены. Некоторые эффекты лизиноприла объясняются воздействием на тканевую ренин-ангиотензиновую систему. При длительном применении уменьшается гипертрофия миокарда и стенок артерий резистивного типа, улучшается кровоснабжение ишемизированного миокарда. Ингибиторы АПФ удлиняют продолжительность жизни у больных с ХСН, замедляют прогрессирование дисфункции левого желудочка у больных, перенесших инфаркт миокарда без клинических проявлений сердечной недостаточности [3].

Индапамид – тиазидоподобный диуретик. По фармакологическим свойствам индапамид близок к тиазидным диуретикам (нарушение реабсорбции натрия в кортикальном сегменте петли Генле). Он увеличивает выведение с мочой ионов натрия, хлора и в меньшей степени калия и магния. Обладая способностью селективно блокировать «медленные» кальциевые каналы, индапамид повышает эластичность стенок артерий и снижает общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), способствует уменьшению гипертрофии левого желудочка сердца, не влияет на содержание липидов в плазме и на углеводный обмен (в том числе у больных с сопутствующим сахарным диабетом) [8].

Целью исследования было изучить фармакологические свойства нового комбинированного антигипертензивного препарата.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При изучении специфической активности препарат вводился животным в виде взвеси в 3% крахмальной слизи, которая легко вводилась через зонд в желудок. В качестве препарата сравнения использовали комбинированное антигипертензивное средство «Гиприл А» (амлодипин, лизиноприл, производитель «Микролабс», Индия) в дозе 0,6 мг/кг.

Специфическое антигипертензивное действие исследуемого препарата «Амлид» в рекомендованной терапевтической дозе 4 мг/кг изучали на 18 крысах линии WAG массой 200-350 г электропъезографическим методом с помощью специального пьезодатчика и резиновой манжетки, которые соединены с манометром и имеют выход на записывающее устройство (ЕЕГ-04) [9]. Метод позволяет объективно регистрировать исходный пульс на хвостовой артерии крыс, в момент пережатия сосудов и в момент его восстановления, что соответствует уровню систолического АД на манометре. Запись ведется на крысах, которых наркотизируют эфиром, влияние которого на уровень АД является незначительным и сопровождается опытом на всех его этапах. Антигипертензивное действие препарата «Амлид» определяли в сравнении с исходным фоном, экспериментальной патологией (внутрибрюшинное введение кофеин-бензоата натрия в дозе 24 мг/кг) и препаратом сравнения («Гиприл А») в дозе 0,6 мг/кг.

Антиаритмическое действие изучали на 30 здоровых крысах линии WAG массой 170-210 г на модели хлоридкальциевой аритмии путем внутрибрюшинного введения 10% раствора хлорида кальция в дозе 200 мг/кг [5]. После введения аритмогена отмечали на ЭКГ, записанную в принятых условиях опытов, частоту сердечных сокращений (ЧСС), экстрасистолы, фибрилляции желудочков и их изменение после введения «Амлида». Препаратом сравнения служил «Гиприл А» в дозе 0,6 мг/кг, контрольным веществом – амлодипин в дозе 0,3 мг/кг.

ТАБЛИЦА 1

### Влияние препарата «Амлид» на уровень систолического артериального давления у крыс

Группа	Артериальное давление, мм рт.ст.	
	Исходный фон	После введения кофеин-бензоата натрия
Контроль	106,67±6,05	155,83±4,91*
Гиприл А	110,83±4,92	128,33±8,16* **
Амлид	111,67±4,08	130,83±6,64* **

Примечания: \* –  $P \leq 0,05$  достоверно по сравнению с исходным фоном; \*\* –  $P \leq 0,05$  достоверно по сравнению с контролем.

ТАБЛИЦА 2

## Влияние препарата «Амлид» на показатели сердечного ритма у крыс

Группа	Исходный фон		После введения хлорида кальция	
	ЧСС, уд./мин.	R, мВ	ЧСС, уд./мин.	R, мВ
Контроль	335,00±35,07	5,50±0,54	260,00±70,14*	8,00±1,54**
Амлодипин	350,00±45,16	2,50±0,54	345,00±31,46	2,33±0,51
Гиприл А	355,00±44,15	2,33±0,75	350,00±48,98	3,50±0,83
Амлид	300,00±26,83	4,50±1,04	315,00±62,20	4,00±0,63

Примечания: \* – достоверность различий ЧСС по сравнению с исходным фоном ( $P \leq 0,05$ ); \*\* – достоверность различий вольтажа зубца R по сравнению с исходным фоном ( $P \leq 0,05$ ).

Специфическое диуретическое действие «Амлида» оценивалось на модели хлориднатриевого диуреза (0,9% раствор хлорида натрия внутривенно 5 мл на 100,0 массы тела крысы) в сравнении с эффектом «Гиприла А» на 15 крысах линии WAG массой 170-220 г [4].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При введении кофеин-бензоата натрия животным контрольной группы наблюдали статистически достоверное увеличение АД по сравнению с исходным фоном на 46% (табл. 1), что совпадает с данными литературы о влиянии кофеин-бензоата натрия на АД [5].

Внутрибрюшинная инъекция раствора кофеин-бензоата натрия животным, которым предварительно был введен препарат сравнения «Гиприл А» в дозе 0,6 мг/кг, вызвала статистически достоверное повышение уровня АД на 16%. Такая же картина наблюдалась в группе животных, которым предварительно был введен исследуемый препарат «Амлид» в дозе 4 мг/кг: после введения кофеин-бензоата натрия уровень АД увеличился на 17%, что также является статистически достоверно ниже, чем в контроле.

Результаты изучения антигипертензивного действия препарата «Амлид» представлены в табл. 1.

Из данных, представленных в табл. 1, следует, что исследуемый препарат «Амлид» оказывает выраженное антигипертензивное действие, аналогичное действию препарата сравнения «Гиприл А».

Анализ данных ЭКГ показал, что при введении раствора хлорида кальция у животных по сравнению с исходным фоном возникает статистически достоверное ( $P \leq 0,05$ ) уменьшение ЧСС на 22,4% и увеличение вольтажа зубца R на 45%, что совпадает с данными литературы о влиянии хлористого кальция на сердечный ритм [5].

При введении раствора хлорида кальция на фоне контрольного препарата амлодипина в дозе 0,3 мг/кг достоверных изменений ЧСС и вольтажа зубца R не обнаружено. Та же картина наблюдалась при введении раствора хлорида кальция на фоне комбинированного препарата сравнения «Гиприл А» в дозе 0,6 мг/кг. Препарат «Амлид», введенный внутривенно в дозе 4 мг/кг, также предотвращал изменения сердечного ритма после введения раствора хлорида кальция (табл. 2).

Из приведенных в табл. 2 данных следует, что исследуемый препарат «Амлид» оказывает выраженное антиаритмическое действие, сравнимое с действием контрольного препарата амлодипина и препарата сравнения «Гиприл А».

При внутривенном введении исследуемого препарата «Амлид» в дозе 4 мг/кг не наблюдалось увеличения суточного диуреза по сравнению

ТАБЛИЦА 3

## Влияние препарата «Амлид» на показатели суточного диуреза у крыс

Исследуемые показатели	Группы животных		
	Контроль	Амлид	Гиприл А
Объем мочи, мл	9,50±1,00	9,26±0,50	9,70±0,86
pH	6,26±0,35	5,98±0,34**	6,70±0,18*
Уд. вес, г/л	1,019±0,004	1,019±0,002	1,019±0,001
Креатинин мочи, ммоль/сут.	6,65±0,52	6,66±0,62**	5,67±0,60*
Мочевина мочи, ммоль/сут.	352,43±50,35	360,59±61,18	394,78±15,52
Белок, г/л	0,21±0,08	0,19±0,02	0,26±0,06
Креатинин крови, ммоль/л	0,03±0,004	0,03±0,007	-
Мочевина крови, ммоль/л	4,12±0,58	4,20±0,83	-

Примечания: \* –  $P \leq 0,05$  по сравнению с контролем; \*\* –  $P \leq 0,05$  по сравнению с введением «Гиприла А».

с показателями контрольной группы и препаратом сравнения «Гиприл А». Показатели, характеризующие функциональное состояние почек, на фоне введения «Амлида» оставались в пределах видовой нормы, достоверно не отличаясь от контрольных. Результаты изучения диуретического действия исследуемого препарата представлены в табл. 3.

Как свидетельствуют данные табл. 3, показатель рН при введении «Амлида» был в пределах нормы (5,98 при 6,26 в контроле), на фоне введения «Гиприла А» рН статистически достоверно повышается ( $P \leq 0,05$ ). Количество креатинина в моче у животных опытной группы и группы сравнения не отличается от контрольной.

При этом отсутствие изменений со стороны креатинина и мочевины в крови свидетельствуют о сохранении выделительной функции почек в норме. Следовательно, исследуемый препарат «Амливид» не обладает диуретической активностью, не влияя при этом на выделительную функцию почек, показатели азотистого обмена и рН мочи.

## ВЫВОДЫ

1. Проведенные исследования показали, что новый комбинированный препарат «Амливид» в дозе 4 мг/кг оказывает выраженное антигипертензивное и антиаритмическое действие, сравнимое с действием препарата сравнения «Гиприл А» в дозе 0,6 мг/кг.

2. Исследуемый препарат Амливид в дозе 4 мг/кг не оказывает выраженного диуретического действия, не нарушает выделительную функцию почек.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнов Г.П. Фармакотерапия артериальной гипертензии: место фиксированных комбинаций лекарственных препаратов / Г.П.Арутюнов, А.В.Розанов // Артериальная гипертензия. — 2003. — Т.9, №6.
2. Березин А.Е. Стратегические подходы к профилактике и лечению артериальной гипертензии / А.Е.Березин // Укр. мед. часопис. — 2007. — №4 (60). — С. 18-24.
3. Верткин А.Л. Ингибиторы АПФ — от теоретика к фозиноприлу / А.Л.Верткин, О.Б.Талибов // Трудный пациент. — 2007. — №3. — С. 21-26.
4. Геруш О.В. Вплив тіотриазоліну на показники функції нирок та водно-сольового обміну: автореф. ... дис. канд. фарм. наук / О.В.Геруш. — Х., 2004 — 21 с.
5. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В.Стефанова. — К., 2001. — 528 с.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — 15-е изд., перераб., испр. и доп. / М.Д.Машковский. — М.: Новая волна, 2005. — 1200 с.
7. Подзолков В.И. Новые горизонты комбинированной терапии артериальной гипертензии /

- В.И.Подзолков, К.К.Осадчий // Лечащий врач. — 2008. — №6. — С. 38-46.
8. Преображенский Д.В. Диуретики в лечении артериальной гипертензии — место гидрохлортиазида / Д.В.Преображенский, Б.А.Сидоренко, А.В.Маренич [и др.] // Артериальная гипертензия. — 2005. — Т.11, №2.
9. Расин М.С. Пьезографическая регистрация пульса и давления в хвостовой артерии крыс / М.С.Расин, С.В.Жукова, М.П.Киселев, О.Е.Федорченко // Бюлл. экспер. биол. и мед. — 1971. — №11. — С. 121-122.
10. Черных Т.М. Роль амлодипина в лечении артериальной гипертензии / Т.М.Черных, М.В.Журавлева, Г.Н.Алеева // Артериальная гипертензия. — 2005. — Т.11, №2.
11. Chobanian A.V. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (complete version) / A.V.Chobanian, G.L.Bakris, H.Black // Hypertension. — 2003. — Vol. 25. — P. 1105-1187.

**О.П.Стрелець. Вивчення фармакологічних властивостей нового комбінованого препарату з гіпотензивною дією. Харків, Україна.**

**Ключові слова:** комбінований гіпотензивний засіб, гіпотензивна, протиаритмічна, діуретична активність.

*Представлені результати дослідження фармакологічних властивостей нового комбінованого антигіпертензивного препарату. В якості об'єкта використали насипну масу для виготовлення таблеток, у складі якої були амлодипін, лізиноприл, індапамід і допоміжні речовини. Вивчення специфічної активності проводили на щурах лінії WAG. Встановлено, що розроблений комбінований препарат в дозі 4 мг/кг проявляє виражену гіпотензивну і протиаритмічну дію, порівнянну з дією препарату «Гіпріл А» (Індія), не порушуючи видільну функцію нирок.*

**O.P.Strilets. Investigation of the pharmacological properties of a new combined preparation with antihypertensive effect. Kharkiv, Ukraine.**

**Key words:** combined antihypertensive drug, hypotensive, antiarrhythmic, diuretic activity.

*The results of the study of pharmacological properties of a new combination antihypertensive medication are presented. As the bulk mass of the object we used for manufacturing tablets, which were part of amlodipin, lisinopril, Indapamide and excipients. Study specific activity carried out on rats lines WAG. It was established that the developed compound preparation at a dose of 4 mg/kg exhibits pronounced antihypertensive and antiarrhythmic effect, comparable with the effect of the drug «Gipril A» (India), without violating the excretory function of kidneys.*

*Надійшла до редакції 03.03.2010 р.*