

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ГИПО- И АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ДЕЙСТВИЯ РАЗЛИЧНЫХ СОСТАВОВ ТАБЛЕТОК АМЛОДИПИНА

Л.М. Ганичева

Кафедра фармакологии и биофармации ФУВ

Исследовано гипо- и антигипертензивное действие 5 различных составов таблеток амлодипина. Наибольший гипотензивный эффект в исследованиях на животных оказывали составы № 2 и 4. Изучение их антигипертензивного действия на крысах (SHR) показало хорошую активность, сопоставимую с оригинальным препаратом "Норваск".

Ключевые слова: таблетки амлодипина, составы, эффект.

THE COMPARATIVE EVALUATION OF HYPO- AND ANTIHYPERTENSIVE EFFECT OF DIFFERENT COMPOSITIONS OF AMLODIPINE TABLETS

L.M. Ganicheva

Abstract. Hypo- and antihypertensive effect of 5 different compositions of amlodipine tablets was studied. The maximal hypotensive effect was displayed by compositions 2 and 4. Their antihypertension effect on rats (SHR) demonstrated high activity which was equivalent to the original drug of Norvasc.

Key words: amlodipine tablets, composition, effect.

Амлодипин – представитель подгруппы дигидропиридинов, занимающий среди антагонистов кальция лидирующие позиции по потреблению. От других препаратов этой подгруппы амлодипин отличается длительный период полувыведения (35–45 ч), а также способность поддерживать постоянный уровень концентрации препарата в крови. Показаниями для применения амлодипина, как и других дигидропиридиновых антагонистов кальция, в первую очередь, являются артериальная гипертензия и стабильная стенокардия напряжения.

Сегодня на Российском рынке присутствует ряд препаратов амлодипина в различных дозировках и лекарственных формах под различными торговыми названиями: "Норваск", "Нормодипин", "Кардилопин", "Амловас", "Веро-амлодипин", реализуемых по различным ценам. Высокий и все увеличивающийся спрос на данный препарат позволяет считать целесообразной разработку отечественных лекарственных форм амлодипина.

Известно, что эффективность лекарственного средства обеспечивается не только качеством субстанции, но и всем комплексом биофармацевтических факторов. В качестве вспомогательных веществ использованы наполнители, связывающие разрыхляющие вещества, разрешенные к применению в медицинской практике. В зависимости от вида и количества вспомогательных веществ использована различная технология получения таблеток амлодипина: предварительное влажное или сухое гранулирование или прямое прессование.

На предварительном этапе нами был отобран ряд составов, позволяющий получить таб-

летки амлодипина, отвечающие всем требованиям Государственной Фармакопеи XI издания, обеспечивающие равномерность дозирования, а также стабильность в процессе хранения.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести оценку гипо- и антигипертензивного действия таблеток амлодипина различных составов, отобранных по общепринятым технологическим характеристикам в процессе их разработки.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования антигипертензивной активности таблеток разработанных составов проводились на 28 кошках обоего пола массой 3,5±0,5 кг по стандартной методике и на крысах со спонтанной гипертензией.

Первоначально отбор оптимального состава таблеток амлодипина в сравнении с препаратами "Нормодипин" (Венгрия, Гедеон Рихтер) и "Норваск" (Бельгия, Пфайзер) осуществляли на бодрствующих кошках. Для этого предварительно животным в сонную артерию имплантировали катетер под нембуталовым наркозом (40 мг/кг). Для профилактики тромбоза канюлей использовали "гепариновый замок". Уровень артериального давления (АД) определяли методом прямого измерения с помощью электроманометра. У животных также определяли частоту сердечных сокращений (ЧСС) и частоту дыхания (ЧД). Наблюдения проводили до введения препарата и через каждый час в течение 24 ч после перорального введения с небольшим количеством воды

(18)

(5–7 мл) таблеток амлодипина различных составов в дозе 0,35 мг. Животных содержали на обычном рационе, не органичивая доступ к воде. За 12 ч до проведения опыта животных лишали пищи, оставляя без ограничения воду.

Антигипертензивное действие отобранных составов № 2 и 4 таблеток амлодипина в сравнении с оригинальным препаратом "Норваск" изучено на 16 крысах со спонтанной гипертензией (SHR) в возрасте 5–6 месяцев массой 280–300 г со средним АД 195–205 мм. рт. ст. Животные получены из НПП "Питомник лабораторных животных" ФИБХ РАН и соответствуют СПФ-категории. Животных содержали в отдельной комнате с вытяжной вентиляцией общим объемом 40 м³ в клетках типа Т/4, производства Чехия, по 4 животных в каждой. Животные получали комбикорм полнорационный ПК-120, предназначенный для лабораторных животных ГОСТ Р 50258-92 (Изготовитель ЗАО "Волосовский комбикормовый завод"). Питьевой режим: животные имеют постоянный доступ к поилкам, заполненным специально подготовленной водой (после суточного отстаивания и однократного кипячения).

Предварительно, в течение 10 дней осуществляли приучение животных к введению препарата через рот (физраствор в объеме 1 мл), помещению их в пенал и к манипуляциям, связанным с измерением АД с хвоста крысы. О приученности судили по отсутствию сопротивления и возбуждения при помещении крыс в пенал. Через неделю от начала "приучения" животных к исследовательским манипуляциям снимались исходные показатели АД. Показатели АД снимались 3–5 раз с интервалом в одну минуту: 3 раза, когда показатели были очень близки, и 5 раз, если разброс цифр АД был больше 15 мм. рт. ст. В этих случаях крайние цифры отбрасывались, и средние показатели рассчитывались по 3 измерениям. Первые 3 дня у животных изучали ди-

намику изменения уровня АД в течение дня. Для этого 3 раза в день проводили измерение АД: первое – утром (У): с 10:00 до 11:00, второе – днем (Д): с 14:00 до 15:00, третье – вечером (В): с 18:00 до 19:00. Изменения АД животных в течение дня варьировали на 5–15 мм. рт. ст., что составляло 3–7 % от исходного и находилось в пределах физиологических изменений. Дизайн данного этапа исследования представлен на рис. 1.

Для проведения исследования таблеток амлодипина были сформированы 4 группы животных, каждая из которых перекрестным методом получала препараты амлодипина ежедневно однократно в течение 4 дней. Препараты вводились в виде водных растворов в дозе 0,1 мг/кг массы тела в количестве 0,2 мл на 100 г массы животного в следующей последовательности:

- группа 1 – таблетки амлодипина состав № 2;
- группа 2 – таблетки амлодипина состав № 4;
- группа 3 – таблетки амлодипина "Норваск";
- группа 4 – физ. раствор (контрольная группа).

При такой постановке эксперимента каждая группа животных, состоящая из 4 особей, прерывисто получала поочередно все исследуемые составы препарата или физиологический раствор, что позволяет избежать индивидуальной чувствительности к действию исследуемых составов лекарственного средства. Животные каждой группы поочередно получали один препарат в течение 4 дней, затем прием отменяли и в течение 3 дней наблюдали восстановление АД. В течение следующих четырех дней каждой группе животных вводили следующий состав амлодипина и т. д. Таким образом, все 16 животных в течение 4 интервалов по 4 дня получали все исследуемые составы амлодипина. Изменение уровня АД проводилось непрямым способом – методом фотоплетизмографии с хвоста крысы в дни получения животными препаратов, а также 2 дня после отмены лекарственного средства.

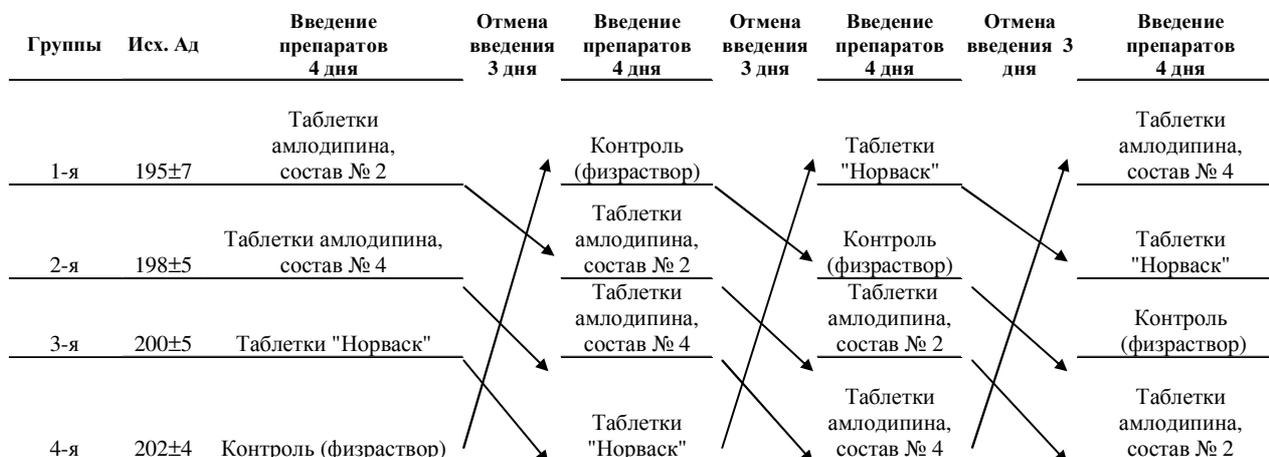


Рис. 1. Дизайн исследования антигипертензивного действия таблеток амлодипина на крысах, генетически детерминированных к гипертонической болезни

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследований выявлено, что таблетки различных составов, приготовленные по различной технологии, оказывают выраженное гипотензивное действие на уровень АД. Все исследуемые составы таблеток амлодипина проявляли антигипертензивный эффект, сопоставимый с препаратами сравнения: субстанцией амлодипина, таблетками "Норваск" и "Нормодипин" (рис. 2, 3).

Интегрированной характеристикой степени и скорости проявления терапевтического эффекта препаратов является площадь под кривой, поэтому оценку биоэквивалентности исследуемых составов проводили путем сопоставления площади под фармакодинамическими кривыми изменения АД.

Из данных, представленных в таблице, некоторыми преимуществами обладают составы № 2 и 4, сопоставимые по антигипертензивному эффекту как с субстанцией амлодипина, так и с препаратами сравнения "Норваск" и "Нормодипин".

Таким образом, по результатам проведенных исследований были отобраны два состава таблеток амлодипина (№ 2 и 4), позволяющие получить таблетки методами прямого прессования или с использованием предварительного гранулирования и обладающие некоторыми преимуществами по степени и продолжительности фармакотерапевтического эффекта.

Исследование влияния составов № 2 и 4 таблеток амлодипина в сравнении с препаратом "Норваск" на артериальное давление представлены на рис. 4.

Все исследуемые препараты амлодипина достоверно снижали уровень АД по сравнению с контрольной группой. Действие исследуемых составов № 2 и 4 таблеток амлодипина сопоставимо с действием оригинального препарата амлодипина "Норваск".

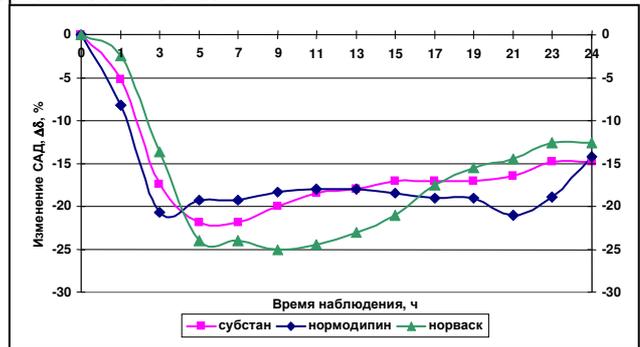


Рис. 2. Изменение уровня САД бодрствующих кошек "в свободном поведении" при введении препаратов амлодипина

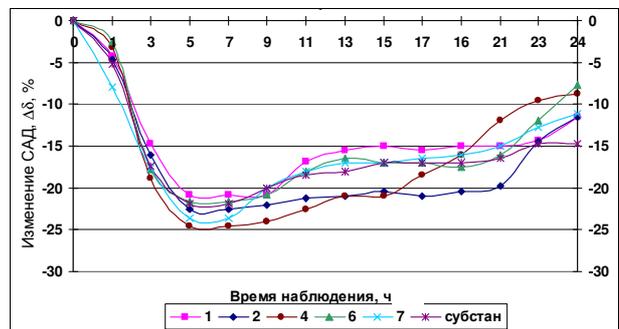


Рис. 3. Изменение АД бодрствующих кошек в "свободном поведении" при введении таблеток амлодипина различных составов

Таблица

Сравнительная оценка биоэквивалентности таблеток амлодипина различных составов в сравнении с субстанцией амлодипина

Состав таблеток амлодипина	Площадь под кривой, % · ч	Биоэквивалентность, %
№ 1	0,8596	93,4
№ 2	1,0472	113,8
№ 4	1,0064	109,4
Таблетки "Норваск"	1,0372	112,7
№ 6	0,8523	92,6
№ 7	0,9366	101,8
Субстанция амлодипина	0,9200	100
Таблетки "Нормодипин"	1,0308	112,0

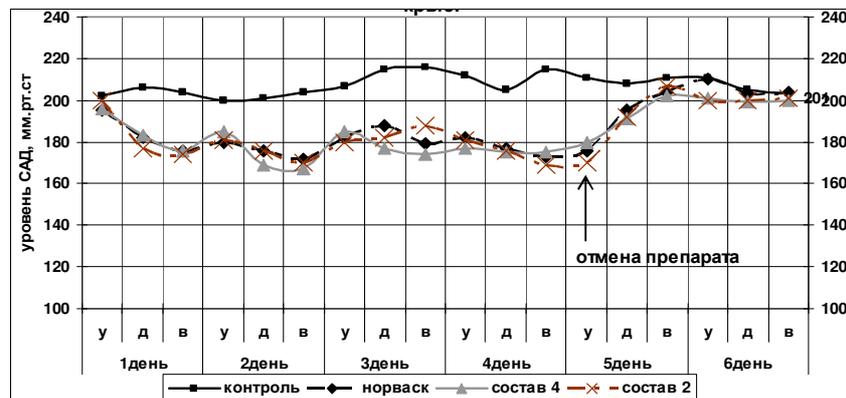


Рис. 4. Влияние таблеток амлодипина на уровень АД крыс, генетически детерминированных к гипертонической болезни

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные исследования позволяют сделать вывод о рациональности разработанных составов и технологии таблеток амлодипина. Составы № 2 и 4 оказывают выраженное гипо- и антигипертензивное действие и по специфической активности биоэквивалентны эталонному препарату "Норваск".

ЛИТЕРАТУРА

1. Марцевич С.Ю. // Экон. вестн. фармации. – 2003. – № 11. – С. 59–61.
2. Дробинский А. // Экон. вестн. фармации. – 2003. – № 11. – С. 59–64.
3. Маколкин В.И. // Фарматека. – 2005. – № 8. – С. 24–27.
4. Захаревич О.А., Леонова М.В., Белоусов Ю.Б. / Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2001. – № 2. – С. 14–16.

УДК 616.12-008.331.1:618.3

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БЕРЕМЕННЫХ

И.В. Захаров

Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолГМУ

В статье анализируются распространенность артериальной гипертензии у беременных и осложнения антигипертензивной терапии по материалам одной из антенатальных клиник Волгограда.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, беременность, осложнения беременности, прогноз у беременных с артериальной гипертензией.

EPIDEMIOLOGY OF ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENTION AND SPECIFICS OF ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT OF PREGNANT WOMEN

I.V. Zakharov

Abstract. The article presents statistics of arterial hypertension in pregnancy and complications of antihypertensive therapy according to the data of the one antenatal hospital of Volgograd.

Key words: arterial hypertension, pregnant women, antihypertensive therapy, complications of pregnancy, prognosis of pregnant women with arterial hypertension.

В VIII Рабочей программе Всемирной Организации Здравоохранения гипертензивные состояния во время беременности названы "одной из ведущих проблем мирового здравоохранения" [4]. По данным ВОЗ, гипертензивный синдром – вторая после эмболии причина материнской смертности. Частота гипертензивных состояний у беременных в различных регионах России составляет от 7 до 29 % [6]. Такая неоднозначность статистической оценки обусловлена отсутствием полноценной и исчерпывающей классификации гипертензивных состояний при беременности, так как нет единых критериев и классификационных признаков, нет единой терминологической базы (например, для обозначения одного и того же процесса в России, многих странах Европы используется термин гестоз, в США и Великобритании – преэклампсия, в Японии – токсемия).

Предложено более 100 классификаций ги-

пертензивных состояний при беременности. В частности, Международной классификацией болезней X пересмотра (МКБ X) все связанные с беременностью подобные проявления объединены во II акушерском блоке. В России все заболевания шифруются именно в соответствии с этой классификацией, хотя из-за разной терминологии шифрование не однозначно. За рубежом в настоящее время широко используется классификация артериальных гипертензий (АГ) у беременных, опубликованная Департаментом Здравоохранения и гуманитарных служб США в 1990 г. [3]:

1. Гипертензия, не являющаяся специфичной для беременности (хроническая):
 - а) первичная (эссенциальная гипертензия) – гипертоническая болезнь (ГБ);
 - б) вторичная (симптоматическая) гипертензия, в т. ч. эндокринная, почечная, сердечно-сосудистая, неврогенная.

2. Преходящая (транзиторная, гестацион-