

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди 3-(4-хлорфениламино)-3-пиррол-2-онов (II а—ж) активность проявили соединения, содержащие как бензоильный, так и *п*-метоксибензоильный заместители в 4-м положении гетероциклической молекулы, за исключением веществ с гидроксильной группой в арильном радикале. Наиболее выраженным анальгетическим эффектом обладают вещества, содержащие при С⁵ атом хлора и этоксигруппу. Причем среди производных с электроноакцепторными группами наблюдается усиление эффекта с ростом цепочки в *пара*-положении арильного фрагмента.

Среди 3-(4-метилфениламино)производных (III а—г) активными оказались 4-метоксибензоилзамещенные продукты, содержащие в *пара*-положении группы OH и OCH₃; рост цепочки (OC₂H₅) в данном ряду, независимо от заместителя при С⁴, напротив, привел к потере активности.

В пределах ряда 3-фениламино-3-пиррол-2-онов (IV а—е) влияние как арильного, так и арильного фрагментов, в целом, не оказывает существенного влияния на силу анальгетического эффекта: исследованные соединения проявили слабую активность, за исключением соединения IV г, превосходящего по силе действия эталон сравнения, что, вероятно, обусловлено наличием в арильном заместителе атома хлора в *пара*-положении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, поиск веществ, обладающих анальгетической активностью перспективен в ряду 3-(4-хлорфениламино)замещенных 5-арил-4-метоксибензил-1-(2,2-диметоксиэтил)-3-пиррол-2-онов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вычегжанина В. Н., Левандовская Е. Б., Гейн В. Л. и др. Взаимодействие 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-(2,2-диметоксиэтил)-3-пирролин-2-онов с ароматическими аминами / Материалы Всероссийской конференции по органической химии ИОХ РАН. — М., 2009. — С. 138.
2. Гейн В. Л., Вычегжанина В. Н., Левандовская Е. Б. и др. // Хим.-фармацевт. журн. — 2010. — Т. 44, № 7. — С. 30—33.
3. Машковский М. Д. Лекарственные средства: пособие для врачей. — 15 изд., перераб., испр. и доп. — М.: Новая волна, 2005. — С. 159, 168.
4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Ред. Р. У. Хабриев. — М., 2005. — С. 515—531.

Контактная информация

Левандовская Елена Болеславовна — к. ф. н., докторант кафедры физической и коллоидной химии, e-mail: elenalevandovskaya@yandex.ru

УДК 616-009.12

АНАЛИЗ ДОЗА-ЗАВИСИМОГО ГИПОТЕНЗИВНОГО ДЕЙСТВИЯ КОМБИНАЦИИ ВЕРАПАМИЛА С ЛИЗИНОПРИЛОМ

В. Н. Перфилова, А. В. Бабьяк, И. Н. Тюренков, Е. В. Компанцева

*Кафедра фармакологии и биофармации факультета усовершенствования врачей ВолгГМУ,
Пятигорская фармацевтическая академия*

Исследовано влияние комбинации препаратов «Верапамил» / «Лизиноприл» в дозах 2,5/0,5, 5/1 и 10/2 мг/кг на артериальное давление стрессированных животных. Выявлено, что наиболее рациональной комбинацией является верапамил / лизиноприл в дозе 5/1 мг/кг, снижающая артериальное давление на 14-е сутки от начала стрессирования на 30,1 % в сравнении с контрольной группой стрессированных животных. Обнаружено, что по отдельности верапамил и лизиноприл менее эффективно снижают артериальное давление, на 3,8 и 17,5 % соответственно.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинация верапамил / лизиноприл, артериальное давление.

ANALYSIS OF DOSE-DEPENDENT HYPOTENSIVE ACTION OF VERAPAMIL AND LISINAPRIL COMBINATION

V. N. Perfilova, A. V. Babjak, I. N. Tyurenkov, E. V. Kompanceva

An influence of a combination of verapamil/lysinopril drugs in doses 2,5/0,5, 5/1 and 10/2 mg/kg on the blood pressure of stressed animals is presented. It is revealed that the most rational combination is verapamil/lysinopril in a dose of 5/1 mg/kg, decreasing the blood pressure by 30,1 % on the 14th day of stress action in comparison with control group of stressed animals. It is established that verapamil and lisinopril separately decrease the blood pressure less effectively, by 3,8 and 17,5%, correspondingly.

Key words: arterial hypertension, combination of verapamil/lysinopril, blood pressure.

Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из главных причин заболеваемости и смертности в современном мире. В настоящее время число пациентов с данной патологией уже превысило 1 млрд человек [2].

В лечении АГ используются два подхода: моно- и комбинированная терапия. Предпочтение отдают второй, так как она обладает неоспоримыми преимуществами [4, 7]. Различают рациональные и нерациональные комбинации антигипертензивных препаратов. Считается, что синергизмом (или аддитивностью) антигипертензивного действия и в то же время хорошей переносимостью обладают комбинации ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (и-АПФ) с антагонистами кальция (АК). Совместное применение и-АПФ и АК позволяет нейтрализовать активацию контррегуляторных механизмов, снижающую антигипертензивный эффект препаратов. И-АПФ подавляют активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпато-адреналовой системы (САС), активация которых снижает действие АК на артериальное давление. В свою очередь, АК вызывают активацию САС, РААС, что ослабляет их антигипертензивную эффективность, а дополнительный прием и-АПФ уже приводит к взаимному усилению антигипертензивного действия. Кроме того, совместное применение этих препаратов позволяет значительно уменьшить частоту появления побочных эффектов терапии [3]. Достоинством комбинации является метаболическая нейтральность, что делает ее привлекательной для пациентов с нарушенным липидным, углеводным и пуриновым обменом; она идеально подходит для пациентов с дислипидемией и сахарным диабетом [1].

В настоящее время зарегистрированы и используются следующие фиксированные комбинации (и-АПФ+АК): тарка (трандолаприл + верапамил), экватор (гиприл А) — представляющие собой комбинацию лизиноприла с амлодипином. Все препараты зарубежного производства. В этой связи является актуальным вопрос разработки комбинированного препарата антигипертензивного действия отечественного производителя. И с этих позиций нам представляется интересной композиция верапамила с лизиноприлом.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Анализ доза-зависимого гипотензивного действия комбинации верапамила с лизиноприлом.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на 48 беспородных белых крысах-самцах массой 264—288 г. Гипертонию моделировали путем ежедневного стрессирования животных в камере, где они в определенном режиме подвергались воздействию света, звука и вибрации в течение 2 ч на протяжении 2 недель. Было сформировано 6 групп животных: 1-я группа ($n = 18$) — контрольная, получавшая физраствор, 2, 3, 4, 5, 6-я — опытные, которым вводились комбинации верапамил/лизиноприл в дозах 2,5/0,5 мг/кг ($n = 6$), 5/1 мг/кг ($n = 6$), 10/2 мг/кг ($n = 6$) соответственно и препараты сравнения лизиноприл 1 мг/кг ($n = 6$) и верапамил 5 мг/кг ($n = 6$), перорально, один раз в день, ежедневно. Артериальное давление (АД) измеряли неинвазивным методом ежедневно с хвоста животного при помощи прибора системы ML135 Dual Bio и MLA0112 ECG Lead Switch.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате эксперимента были получены следующие данные: в контрольной группе стрессированных животных АД увеличилось по сравнению с исходным на 11,5 %. Снижение АД в группах стрессированных животных, получавших комбинацию верапамил/лизиноприл в соотношении 2,5/0,5, 5/1 и 10/2 мг/кг, в сравнении с контрольной группой стрессированных животных составило 16,8, 30,1 и 33,3 % соответственно (табл.).

Изменение АД у стрессированных животных контрольной и опытных групп

Препараты	Доза, мг/кг	АД исходное, мм рт. ст	АД через 2 недели после стрессирования, мм рт. ст	Изменение АД в сравнении с показателями контрольной группы, %
Контроль	физ. раствор в эквивалентном объеме	107	121	—
Комбинация верапамил / лизиноприл	2,5/0,5	106	100,6	16,8
	5/1	110	84,6	30,1
	10/2	117	80,7	33,3

Динамика изменения показателей артериального давления у контрольной и опытных групп стрессированных животных представлена на рис. 1—3.

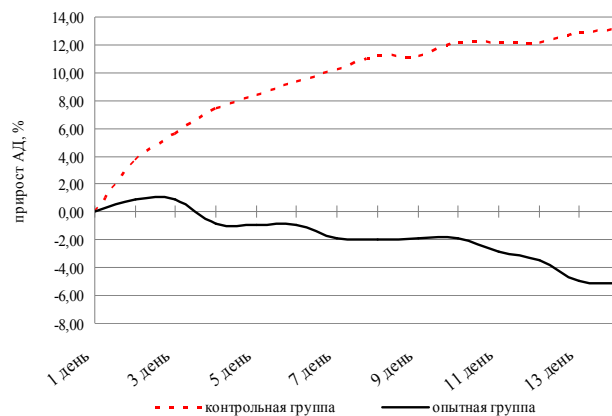


Рис. 1. Влияние комбинации верапамил / лизиноприл в дозе 2,5/0,5 мг/кг на изменение АД стрессированных животных

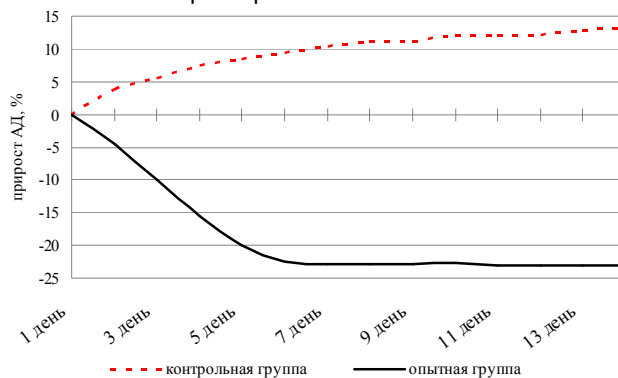


Рис. 2. Влияние комбинации верапамил / лизиноприл в дозе 5/1 мг/кг на изменение АД стрессированных животных

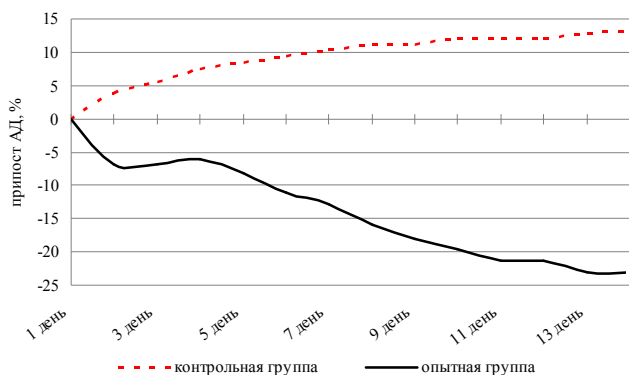


Рис. 3. Влияние комбинации верапамил / лизиноприл в дозе 10/2 мг/кг на изменение АД стрессированных животных

На основании полученных данных для дальнейшего изучения и работы была выбрана композиция, содержащая верапамил / лизиноприл в соотношении 5/1 мг/кг.

Для подтверждения рациональности создания данной комбинации были сформированы контрольная и 2 опытных группы животных, получавших препараты сравнения «Верапамил» и «Лизиноприл» по отдельности, в дозировке 5 и 1 мг/кг соответственно. Стрессирование проводили в условиях, аналогичных предшествовавшим группам. Результаты эксперимента показали, что лизиноприл в дозировке 1 мг/кг снижает давление на 17,5 %, верапамил — на 3,8 % относительно контрольной группы (рис. 4).

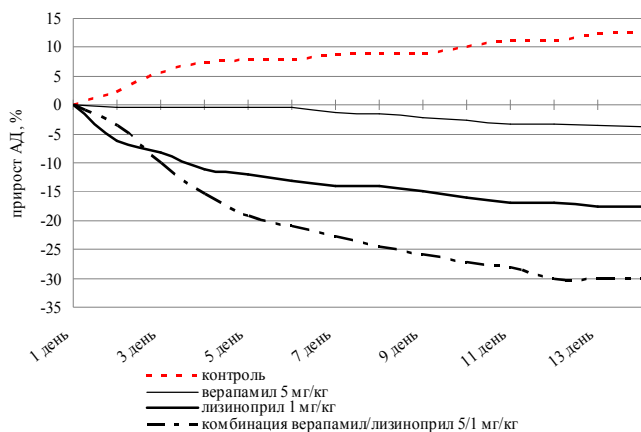


Рис. 4. Влияние верапамила (1 мг/кг) и лизиноприла (5 мг/кг) на изменение АД стрессированных животных

Выбор верапамила и лизиноприла для комбинации объясняется рядом причин. Лизиноприл — это препарат длительного действия с исходно активной лекарственной субстанцией, не влияющий на функциональное состояние печени [5]. Он плохо растворяется в жирах (вследствие гидрофильности) и не накапливается в жировой ткани человека. Поэтому является более предпочтительным, чем липофильные и-АПФ для лечения АГ у больных с ожирением. По эффективности антигипертензивного действия лизиноприл не уступает другим представителям своего класса.

Верапамил обладает кардиопротективным действием, помимо вазодилатирующего эффекта оказывает вы-

раженное отрицательное ино-, хроно- и дромотропное действие (является кардиоселективным АК, в отличие от АК дигидропиридинового ряда амлодипина, филодипина, никардипина и др., которые относятся к вазодилатирующим АК). Верапамил — брадикардический препарат, лизиноприл же учащает сердечный ритм, как и дигидропроизводные АК. По таким характеристикам, как частота сердечных сокращений, сократимость миокарда, вазодилатация, АВ-проводение, верапамил не уступает другим представителям АК (дилтиазем, нифедипин), а по антиаритмическому действию даже превосходит их [6]. За счет ренопротективного эффекта снижает отрицательное воздействие и-АПФ (в частности, лизиноприла) на функциональное состояние почек [1, 4]. Это единственный представитель АК, способный снижать уровень глюкозы в крови. У и-АПФ дозозависимый эффект не очень выражен, верапамил же является препаратом с выраженным дозозависимым эффектом, что делает данную комбинацию ещё более привлекательной для лечения ГБ.

Полученные данные свидетельствуют о потенцировании действия препаратов при их совместном введении. Следовательно, комбинация верапамил / лизиноприл 5/1 мг/кг является перспективной для дальнейшего исследования. Очевидно, в таком соотношении препарат может применяться для лечения артериальной гипертензии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. По результатам исследования выявлено, что наиболее рациональной является комбинация верапамил / лизиноприл в дозировке 5/1 мг/кг.
2. Гипотензивный эффект комбинации верапамил / лизиноприл значительно выше (30,1 %), чем у препаратов, вводимых по отдельности (17,5 и 3,8 % соответственно).

ЛИТЕРАТУРА

1. Дрейд Д. Д. // Новая аптека. Аптечный ассортимент. — 2010. — № 7. — С. 35—39.
2. Моисеева В. С. // Клиническая фармакология и терапия. — 2010. — № 4. — С. 5—10.
3. Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Скорик А. В. и др. // Кардиология. — 2007. — Т. 9, № 11. — С. 23—35.
4. Чазова И. Е. // Артериальная гипертензия. — 2001. — Т. 3, № 13. — С. 1—13.
5. Чотчаева А. К-М. Роль ренин-ангиотензиновой системы в регуляции кровообращения (обзор) / Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр. — Пятигорск, 2006. — Вып. 61. — С. 401—403.
6. Шляхто Е. В., Баранова Е. И., Большакова О. О. // Новая аптека. — 2007. — С. 16—23.
7. Cifkova R., Erdine S., Fagard R. // J.Hypertens. — 2003. — Vol. 21, № 10. — P. 1779—1786.

Контактная информация

Перфилова Валентина Николаевна — к. б. н., старший научный сотрудник кафедры фармакологии и биофармации ФУВ, e-mail: vnperfilova@mail.ru