

Использование подхода комплексообразования с глицирризиновой кислотой для создания новых кардиотропных средств

Т.Г. Толстикова¹, И.В. Сорокина¹, А.О. Брызгалов¹,
Г.И. Лифшиц², М.В. Хвостов².

¹ Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск,

² Государственное учреждение Научно-исследовательский институт терапии СО РАМН, Новосибирск

Ключевые слова: сахарный диабет II типа, мононуклеарная фракция, регенерация, реципиент, трансплантация.

По данным ВОЗ, неблагоприятная демографическая ситуация в России напрямую связана с резко возросшей смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний: инфаркта миокарда, нарушений ритма сердца, артериальной гипертензии и других нарушений. Артериальная гипертензия стоит особняком в группе этих заболеваний. Больные с такого рода патологией наиболее часто обращаются к врачу за помощью, а назначаемая им терапия требует, как правило, пожизненного применения. К тому же, большинство широко используемых антигипертензивных препаратов являются токсичными, а при длительном применении – кумулируют.

В связи с этим, для современной медицины проблема разработки низкодозных, малотоксичных и высокоэффективных антигипертензивных препаратов является актуальной.

Одним из перспективных подходов в разработке подобных лекарственных форм является комплексообразование известных фармаконов с глицирризиновой кислотой (ГК), который обеспечивает защиту базового препарата от быстрого метаболизма в организме, улучшает его транспорт через биологические мембраны и способствует пролонгированному действию за счет повышения аффинности к рецепторам органа-мишени. ГК является гликозид корня солодки, обладающий разнонаправленной фармакологической активностью и уникальными физико-химическими свойствами [1].

Ранее было показано, что использование подхода комплексообразования позволяет существенно снизить терапевтические дозы используемых лекарственных средств (5-100 раз) с сохранением высокой специфической активности и усилить их

вторичные плейотропные фармакологические свойства [2].

Данная работа посвящена изучению комплекса нифедипина (блокатора кальциевых каналов) с глицирризиновой кислотой, в молекулярном соотношении 1:4. В настоящее время наблюдается ренессанс ингибиторов медленных кальциевых каналов [3]. Наш интерес к нифедипину был вызван, в первую очередь, как к препарату для купирования острых экспериментальных гипертензивных состояний. Однако, общеизвестны и побочные действия данного препарата, связанные с активизацией ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатико-адреналовой систем (тахикардия, периферические отеки, усиление приступов стенокардии) [4]. Поэтому использование, разработанного авторами данного сообщения подхода комплексообразования позволит существенно снизить терапевтическую дозу нифедипина, что приведет, вероятно, к снижению побочных эффектов нифедипина при сохранении его высокой активности.

Цель исследования. В остром фармакологическом эксперименте провести сравнительную оценку гипотензивной активности препарата нифедипин и его новой лекарственной формы – комплекса нифедипина с глицирризиновой кислотой на крысах с генетически обусловленной артериальной гипертензией (линия НИСАГ).

Материалы и методы. Опыты проводили на наркотизированных половозрелых крысах самцов гипертензивной линии НИСАГ и нормотензивной Wistar, полученные из лаборатории разведения экспериментальных животных ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск. Животные были разбиты на группы по 10 животных в каждой. Комплекс нифедипина с ГК (1:4) и эталонный препарат нифедипин вводились

Гипотензивные свойства комплекса нифедипина с глицирризиновой кислотой (1:4) на крысах линии Вистар.

Таблица 1

Агенты	Доза, мг/кг	Исходное систолическое давление (мм.рт.ст)	Изменение систолического давления после введения агентов (мм.рт.ст)	Изменение систолического давления (%)
Нифедипин	3,5	121±6,6	85±4,3 (p<0.002)	30
Комплекс 1:4 (0,33 мг нифедипина)	3,5	141±5,0	104±4,3 (p<0.001)	26

Гипотензивные свойства комплекса
нифедипина с ГК (1:4) на крысах линии НИСАГ.

Таблица 2

Агенты	Доза, мг/кг	Исходное систолическое давление (мм.рт.ст)	Изменение систолического давления после введения агентов (мм.рт.ст)	Изменение систолического давления (%)
Нифедипин	3,5	192,0±4,0	127,0±6,0 (p<0.01)	34
Комплекс 1:4 (0,33 мг нифедипина)	3,5	180,5±4,7	129,7±5,1 (p<0.01)	28

внутривенно (в/в) в дозе 3,5 мг/кг. Измерение давления проводили в остром эксперименте путем введения канюли в сонную артерию. Регистрацию артериального давления осуществляли с помощью электрофизиологического комплекса фирмы Coulbourn Inst. (США). Обработку данных вели с помощью программы "Origin 7.0" посредством усреднения основных показателей систолического артериального давления. В качестве отклонения от среднего значения использовалась средняя статистическая ошибка, в качестве критерия достоверности был взят критерий t-Стьюдента.

Результаты и обсуждение. На основании проведенных исследований на нормотензивных крысах было установлено, что при в/в введении комплекса нифедипина с ГК в молекулярном соотношении 1:4 наблюдается снижение систолического давления аналогично нифедипину (табл. 1). В экспериментах на крысах с генетически обусловленной гипертензией был подтвержден аналогичный нифедипину гипотензивный эффект комплекса (табл. 2).

Значимость данных результатов состоит в том, что доза нифедипина в комплексе составляет 0,33 мг/кг, что в 10 раз меньше его терапевтической дозы. Сам нифедипин в дозе 0,35 мг/кг снижает

систолическое давление лишь на 9 % (p<0,02). Глицерризиновая кислота в дозе 3,2 мг/кг (доза ГК в комплексе) не обладает гипотензивным эффектом.

Выводы.

1. Доказано, что новая лекарственная форма – комплекс нифедипина с глицерризиновой кислотой – сопоставима по гипотензивной эффективности с нифедипином.

2. Установлено, что эффект комплексообразования позволил снизить дозу нифедипина в 10 раз, при этом сохранив его терапевтический гипотензивный эффект.

Литература

1. Толстиков Г.А., Балтина Л.А., Шульц Э.Э. и др. // *Химия в интересах устойчивого развития*. 1997. Т. 5. № 1. С. 57-73.
2. Толстиков Г.А., Муринов Ю.И., Балтина Л.А. и др. // *Хим-фарм. журн.* 1990. № 8. С. 26-29.
3. Современная концепция применения антагонистов кальция в кардиологии. Решение Ученого совета НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова КНЦ РАН. // *Кардиология* 1996; 4: 78.
4. Furberg C.D., Psaty B.M., Meyer J.V. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. // *Circulation* 1995; 92: 1326-1331.

The use of complexation with glycyrrhizic acid for making new cardiotropic

T.G. Tolstikova¹, I.V. Sorokina¹, A.O. Bryzgalov¹,

G.I. Lifshits², M.V. Hvostov²

¹ Novosibirsk Institute of Organic Chemistry Siberian Branch of the Russian Academy of science, Novosibirsk

² Institute of therapy Branch of the Russian Academy of medical science, Novosibirsk

Key words: nifedipine, arterial pressure, glycyrrhizic acid, complexation.

Today the most frequent reason of able-to-work population mortality is cardiovascular diseases. The most common of those is hypertension. Therefore the search of new efficient and nontoxic antihypertensive drugs seems to be overwhelmingly important. The new way of search is complexation of well-known drugs with natural glycosides.

Aim of this research was to compare in acute pharmacological test the hypotension efficiency of nifedipine and new medicinal agent – the complex of nifedipine with glycyrrhizic acid in ratio 1:4 (dose of nifedipine reduced to 10 times). The experiment was made using rats of line «NISAG».

The new medicinal agent shows the same hypotension efficiency that nifedipine does was established.