

## Analgesic activity of Amlodipine under the condition of adjuvant arthritis

N. N. Seredinskaya, \*A. V. Pavlyuk, L. M. Kirichok

Department of Pharmacology of Cardiovascular Disease, Institute of Pharmacology and Toxicology  
National Academy of Medical Sciences, Kiev, Ukraine

\*Corresponding author: Hanna.Pavliuk@takeda.com. Manuscript received April 25, 2013; accepted June 15, 2013

### Abstract

The development of the adjuvant disease, induced by the introduction of subplantar Freund's complete adjuvant, is characterized by decreased sensitivity to pain in rats, starting from the first day after the damage. The maximum decrease of this index (by 49.2%) was on the 14th day of the observation. Taking into consideration the pharmacodynamics of calcium dihydropyridine antagonist Amlodipine and the possibility of its usage as an antihypertensive agent against the development of hypertension in rheumatoid arthritis, it has been suggested that this medication also shows the analgesic activity. The analgesic activity of Amlodipine has been established at the peak of inflammatory process and during its decay in albino rats with adjuvant arthritis while the control group animals are characterized by 17.7-36.5% increase of sensitivity to pain with respect to this indicator. The assumption is made about the usefulness of Amlodipine application for the treatment of rheumatoid arthritis accompanied by hypertension in order not only to reduce the blood pressure, but also to relieve the pain during the decay of pathological process or in the remission period with mild to moderate pain. The application of non-steroidal anti-inflammatory agents for weak pain relief in rheumatoid arthritis cannot be justified due to the side effects of the latter, including their ability to increase blood pressure.

**Key words:** adjuvant arthritis, Amlodipine, analgesic activity.

## Анальгетическая активность Амлопидина при адьювантном артрите

Н. Н. Серединская, \*А. В. Павлюк, Л. М. Киричок

### Реферат

Развитие адьювантной болезни, индуцированное субплантарным введением полного адьюванта Фрейнда, характеризуется снижением порога болевой чувствительности у крыс, начиная с первых суток после поражения. Максимальное снижение этого показателя (на 49,2%) приходится на 14 сутки наблюдения. Принимая во внимание фармакодинамические свойства антагониста кальция дигидропиридинового ряда Амлодипина, а также возможность его применения как антигипертензивного препарата при развитии гипертензии на фоне ревматоидного артрита, было сделано предположение о наличии у него анальгетической активности. При адьювантном артрите у белых крыс на пике воспалительного процесса и в период его затухания установлена противоболевая активность Амлодипина. У животных контрольной группы порог болевой чувствительности повышен на 17,7-36,5% по отношению к данному показателю. Сделано предположение о том, что для лечения ревматоидного артрита, сопровождающегося артериальной гипертензией, целесообразно применять Амлодипин не только с целью снижения артериального давления, но и для обезболивания в период затухания патологического процесса или в период ремиссии при слабо выраженном или умеренном болевом синдроме. Применение нестероидных противовоспалительных средств для купирования слабого болевого синдрома при ревматоидном артрите в указанные периоды нельзя считать оправданным, учитывая побочное действие последних, в том числе, их способность повышать артериальное давление.

**Ключевые слова:** адьювантный артрит, Амлодипин, противоболевая активность.

## Введение

Ревматоидный артрит (РА) – сложное, недостаточно изученное, гетерогенное заболевание, обусловленное дефектами иммунномодулирующих механизмов. Эти дефекты могут быть генетически детерминированными или приобретенными [1-5]. Фармакотерапия ревматоидного артрита остается далеко не решенной и очень важной медицинской проблемой. Прежде всего, это обусловлено малой эффективностью базовых лекарственных средств, их недостаточностью и тяжестью побочных эффектов. В связи с этим, очень часто – в 30-40% случаев – клиницистам приходится отменять средства базовой терапии и назначать нестероидные противовоспалительные средства, так как отличительной особенностью ревматоидного артрита является воспаление суставов, которое сопровождается выраженным болевым синдромом и снижением двигательной активности. Основанием для назначения препаратов этой фармакотерапевтической группы является их противовоспалительная и противоболевая эффективность. Однако, ревматоидный артрит, как правило, сопровождается сопутствующей патологией, в частности, со стороны сердечнососудистой системы. Иногда эти патологические процессы уже имеются у лиц, у которых развивается ревматоидный артрит, в других случаях они появляются на фоне ревматоидного артрита [1, 6]. Наиболее частые сопутствующие заболевания – артериальная гипертензия и сердечная недостаточность – требуют соответствующей фармакологической коррекции. В таких случаях применяются препараты разных фармакотерапевтических групп [7-10].

Согласно данным литературы, выбор, например, антигипертензивного средства при повышенном артериальном давлении во время приема нестероидных противовоспалительных средств целесообразно делать среди антагонистов кальция дигидропиридинового ряда [11-15]. Именно эти препараты назначаются на длительный период пациентам пожилого возраста, у которых воспалительные заболевания наиболее часто сопровождаются осложнениями в функционировании сердечнососудистой системы, они могут также применяться для лечения детей. Полагают, что эти препараты не оказывают влияния на эффективность нестероидных противовоспалительных средств. Кроме того, известно, что антагонистам кальция дигидропиридинового ряда, как и многим нестероидным противовоспалительным средствам, которые используются при ревматоидном артрите, присуща спазмолитическая активность [16], что может оказывать положительное влияние на терапию данного заболевания.

Анализируя данную научную информацию, мы предположили, что при наличии воспалительных процессов, антагонисты кальция дигидропиридинового ряда могут обладать противоболевой активностью, в частности, при адьювантном артрите, что и представилось целесообразным доказать в опытах на лабораторных животных.

## Материал и методы

Тест-образец: полный Адьювант Фрейнда (АФ). Адьювантный артрит (АА) или адьювантная болезнь, вызванная введением АФ, является наиболее адекватной моделью ревматоидного артрита [10, 17]. Во-первых, это обусловлено патогенезом самого ревматоидного артрита, в основе которого лежит реакция гиперчувствительности замедленного типа, и который, согласно данным современных исследований, характеризуется как аутоиммунное заболевание, сопровождающееся сильной воспалительной реакцией суставов. Во-вторых, ревматоидный артрит – хроническое, фактически неизлечимое заболевание, очень трудно поддающееся фармакотерапии. В-третьих, ревматоидный артрит зачастую сопровождается сопутствующими заболеваниями либо возникает на фоне патологических процессов. Указанные особенности характерны и для адьювантной болезни, клинические симптомы которой аналогичны симптомам, проявляющимся при РА.

Экспериментальный ревматоидный артрит вызывали однократным подкожным введением в подошвенную часть (под плантарный апоневроз) задней левой конечности полного АФ в объеме 0,1 мл.

Тест-система: белые нелинейные крысы.

Опыты проведены на половозрелых крысах обоих полов с исходной массой  $164,3 \pm 5,1$  г, которые содержались на стандартном рационе питания в виварии в условиях свободного доступа к воде и еде.

После акклиматизации (14 суток) и рандомизации животных были определены три группы, каждая из которых включала определенное количество крыс каждого пола. К первой группе были отнесены интактные животные, которые находились в тех же лабораторных условиях, что и животные опытных групп. Второй (контрольной) группе крыс был введен АФ. В третью группу животных входили крысы, которым вводили Амлодипин (АМ). Выбор Амлодипина продиктован его широким применением в качестве антигипертензивного препарата группы дигидропиридинов третьего поколения. Использовался Амлодипин в форме таблеток по 10 мг, который в условно терапевтической эффективной дозе 1,5 мг/кг массы тела животного вводили через специальный металлический зонд в желудок. Амлодипин в 1% крахмальной взвеси вводили ежедневно, в течение 7 суток до введения АФ, затем – на 7-й день, через 60 мин после введения АФ, затем – 1 раз в день в течение 60 суток.

Длительность наблюдения за животными первой и второй групп составила 60 суток после однократного введения АФ, наблюдение за крысами третьей группы начиналось за 7 суток до введения АФ и продолжалось 60 суток после моделирования патологического процесса.

Обезболивающая активность Амлодипина исследовалась методом tail flick (раздражение проксимальной части хвоста путем фокусирования луча) и оценивалась по показателю порога болевой чувствительности на

анальгезиметре Ugo Basil (Италия) с дальнейшим формированием групп животных с исходным уровнем болевой чувствительности от 4 до 12 условных единиц (у.е.).

Исследования по регистрации анальгетической активности Амлодипина проводились в динамике, а именно, до введения АФ, а также в сроки, отвечающие определенным этапам развития патологического процесса: через 7, 14, 28, 42 и 60 суток после введения патогенного агента.

### Результаты исследований

Как свидетельствуют данные таблицы 1, у интактных животных наблюдалось повышение порога болевой чувствительности в течение периода наблюдения, что может быть связано как с привыканием животных к действию болевого раздражителя, так и с возрастными изменениями, в частности, кожи. Этот факт оказался важным и был

Результаты проведенных исследований засвидетельствовали не описанные ранее в литературе свойства Амлодипина, касающиеся его обезболивающей активности на фоне экспериментального ревматоидного артрита (адьювантного артрита): повышение порога болевой чувствительности на 62,6-20,1% в период появления воспалительного процесса на 14-28 сутки наблюдения соответственно.

Анальгетическая активность Амлодипина проявлялась и в период затухания патологического процесса, о чем свидетельствовало повышение порога болевой чувствительности на 17,7-36,5% по отношению к данному показателю у животных контрольной группы. Более того, болевая чувствительность у животных третьей группы была на 11,7% ниже, чем у интактных животных через 60 суток после введения АФ.

Таблица 1

Динамика порога болевой чувствительности (M ± m, у.е.) и степень его изменения (в %) по отношению к данным у крыс с адьювантным артритом при применении Амлодипина

Группа, количество животных (n), % изменения (↑↓) <sup>Δ</sup>	Срок наблюдения, сутки					
	Исходные данные	7	14	28	42	60
Интактные, n = 45 % (к исходным данным)	6,73 ± 0,58	7,32 ± 0,67	7,74 ± 0,52	7,32 ± 0,61	7,88 ± 0,72	8,43 ± 0,68
		45	45	45	45	45
		↑8,8	↑15,0	↑8,8	↑17,1	↑25,3
АФ, n = 30 % (к интактным животным)	6,75 ± 0,65	6,42 ± 0,49	3,93 ± 0,47*	5,47 ± 0,47*	6,68 ± 0,58*	6,90 ± 0,62*
		↓12,3	↓49,2	↓25,3	↓15,2	↓18,2
АФ + АМ, n = 30 % (к контрольным животным)	6,71 ± 0,30	5,67 ± 0,60	6,39 ± 0,56 <sup>#</sup>	6,57 ± 0,65	7,86 ± 0,40	9,42 ± 0,60 <sup>#</sup>
		↓11,7	↑62,6	↑20,1	↑17,7	↑36,5

Примечание: 1. \* - p ≤ 0,05 по отношению к данным у интактных животных; 2. <sup>#</sup> - p ≤ 0,05 по отношению к данным у животных контрольной группы; 3. <sup>Δ</sup> - увеличение или снижение эффекта.

учтен при дальнейшем анализе анальгетической активности препарата и расчете порога болевой чувствительности. Анализ проводился не по отношению к исходным величинам соответствующей группы, а по отношению к данному показателю у животных интактной группы на каждый срок наблюдения.

Влияние АФ характеризовалось снижением порога болевой чувствительности у крыс, начиная с первых суток после поражения; этот показатель на 14 сутки наблюдения был на 49,2% ниже, чем у интактных животных. Существенное снижение порога болевой чувствительности наблюдалось в течение всего срока, и возвращения этого показателя на исходные величины не наблюдалось даже в период затухания патологического процесса: на 60 сутки он оставался сниженным на 18,2% по отношению к показателю, который регистрировался в этот же период у интактных животных. Данный результат позволяет констатировать, что АФ вызывает существенное повышение болевой чувствительности.

### Обсуждение

Наличие болевого синдрома при ревматоидном артрите обосновывает целесообразность применения нестероидных противовоспалительных средств, в том случае, когда невозможно использовать средства базисной терапии из-за их непереносимости или выраженных побочных эффектов. Степень интенсивности боли меняется с течением патологического процесса и, в значительной степени, зависит от эффективности средств фармакологической коррекции. Проявление анальгетической активности Амлодипина осуществляется, очевидно, благодаря его фармакодинамическим свойствам, в частности, спазмолитического эффекта. Принимая во внимание достаточно выраженное анальгетическое действие Амлодипина, можно предположить, что для обезболивания в период затухания патологического процесса или в период ремиссии при слабо выраженном или умеренном болевом синдроме на фоне артериальной гипертензии, целесообразным и достаточным будет применение Ам-

лодипина, а не нестероидных противовоспалительных средств. Учитывая побочные действия последних, в том числе, их способность повышать артериальное давление, нельзя считать оправданным применение вышеназванных препаратов для снятия слабого болевого синдрома при ревматоидном артрите, сопровождающемся артериальной гипертензией.

### Выводы

1. Амлодипин вызывает существенное повышение порога болевой чувствительности.

2. Амлодипину присуща существенная анальгетическая активность при адьювантном артрите, особенно значимая на пике воспалительного процесса и в период его затухания.

### References

1. Maliy M. Current approaches to the treatment of rheumatoid arthritis. *Health of Ukraine*. 2010;8(237):57-66.
2. Matveev AV. Monitoring of drug safety basic therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis: Thesis. candidate. med. sciences: 14.01.28/ Crimean GMU. K., 2010;20.
3. Nasonov EL. New aspects in pharmacotherapy of rheumatoid arthritis - a block costimulation of lymphocytes. *Breast cancer*. 2009;3(17):2-7.
4. Shishkov KV. Features of the functional state of the cardiovascular system of patients with rheumatoid arthritis combined with coronary artery disease. *Ukr. med. Almanac*. 2009;12(6):219-221.
5. Aubry MC, Maradit-Kremens H, Reinalda MS, et al. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis *J. Reumatol*. 2007;34:937-942.
6. Farazhalla AI. Assessment of the effectiveness of Dalargin for lesions of the cardiovascular system in patients with rheumatoid arthritis. Diss. candidate of med. sciences: 14.01.12/Institute of Cardiology. K., 2006;20.
7. Karateev AE, Alexeeva LI, Bratygina EA, et al. Assessment of the frequency of side effects with prolonged use of Nimesulide in clinical practice. *Breast cancer*. 2009;17(21):1466-1471.
8. Graham DJ, Campen D, Hui R, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclooxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet*. 2005;365:475-481.
9. Mareev VY. A heart disease patient and comorbidities. Once again about the cardiac safety of NSAIDs. Materials of the symposium "A man and drugs", 2005. www.OSSN.ru
10. Saratikov AS, Vengerovskiy AI, Prischep TP. Adjuvant disease (morphology, pathogenesis, experimental therapy). Tomsk, 1983;104.
11. Liebson PR. Calcium channel blockers in the spectrum antihypertensives. *Expert. Opin. Pharmacother*. 2008;17(7):2385-2401.
12. Polosyants OB, Silin EG. Amlodipine as a new look at calcium antagonists. *Breast cancer*. 2010;18(9):570-574.
13. Kukes VG, Ostroumova OD, Starodubtsev AK. Calcium antagonists: current aspects of the application in cardiology *Consilium medicum*. 2006;8(11):9-14.
14. Galyavich AS. Dihydropyridine calcium antagonists in the treatment of hypertension: a new representative – Lercanidipine. *Consilium medicum*. 2007;9(5):17-21.
15. Nebieridze DV. Calcium antagonists in clinical practice: a modern approach to the problem. *Consilium medicum*. 2007;9(5):22-26.
16. Nefedov AA. Experimental study of antispasmodic analgesic properties neopioides. PhD Thesis, 14.03.05 - Pharmacology. Kiiv, 2010;20.
17. Bendele AM. Animal models of rheumatoid arthritis. *J. Musculoskel. Neuron Interact*. 2001;1(4):377-385.