

Effetti della nifedipina a rilascio controllato sulla pressione arteriosa e sulla frequenza cardiaca di ratti spontaneamente ipertesi. Confronto con nifedipina in formulazione standard e con amlodipina

Clara Di Filippo^{*§}, Enrico Lampa^{*§}, Angelo Forgione^{**}, Annalisa Capuano^{*§},
Francesco Rossi^{*§}, Michele D'Amico^{*§}

^{*}Sezione di Farmacologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Seconda Università degli Studi, Napoli,

^{**}PLIVA SpA, Cinisello Balsamo (MI), [§]Centro di Eccellenza per le Malattie Cardiovascolari, Seconda Università degli Studi, Napoli

Key words:
Amlodipine; Blood pressure; Nifedipine; SHR rats.

Background. Antihypertensive therapy aims to reduce long-term morbidity and mortality. Drugs characterized by controlled release show a better pharmacokinetic and pharmacodynamic profile compared to standard formulations.

Methods. The present study evaluated the effects of nifedipine controlled release (0.33, 0.66 and 1.32 mg/kg *per os*), nifedipine standard (0.08, 0.165 and 0.33 mg/kg *per os*) and amlodipine (0.08, 0.165 and 0.33 mg/kg *per os*) on mean arterial blood pressure, heart rate and pressure rate index of spontaneously hypertensive rats (SHR). These were treated by gastric gavage, and analyzed after 30 min, 1, 3, 6, 12, and 24 hours. Moreover, plasma levels of nifedipine and amlodipine were also assayed by high-performance liquid chromatography.

Results. Nifedipine controlled release showed a longer antihypertensive effect when compared with standard formulation and with amlodipine. The highest dose of nifedipine controlled release decreased blood pressure soon after 1 hour with a maximum decrease (-20 mmHg) at 3 hours. The effect was still significant 24 hours later ($p < 0.05$). Amlodipine antihypertensive effect lasted 12 hours with a maximum decrease of 18 mmHg at 6 hours. The treatment of SHR rats with nifedipine controlled release, at each of the tested doses, did not cause any significant alterations in heart rate recorded at the beginning of the experiments. Nifedipine standard (0.165 and 0.33 mg/kg) and amlodipine (0.33 mg/kg) increased heart rate in SHR rats. Interestingly enough, pressure rate index was slightly affected by nifedipine standard release and amlodipine whereas it was remarkably reduced by nifedipine controlled release ($p < 0.01$ vs vehicle until 9 hours). All the compounds showed maximum plasma concentrations paralleled by maximum antihypertensive effects, as evidenced at high-performance liquid chromatography method.

Conclusions. Nifedipine controlled release showed more pronounced antihypertensive effects and longer pharmacokinetic properties with respect to nifedipine standard release and amlodipine.

(Ital Heart J Suppl 2005; 6 (5): 285-290)

© 2005 CEPI Srl

Ricevuto il 9 febbraio 2005; nuova stesura il 12 aprile 2005; accettato il 13 aprile 2005.

Per la corrispondenza:

Dr. Michele D'Amico

Sezione di Farmacologia
Dipartimento di Medicina
Sperimentale
Seconda Università
degli Studi
Via Costantinopoli, 16
80138 Napoli
E-mail: michele.damico@
unina2.it

Introduzione

L'ipertensione arteriosa è un importante fattore di rischio per patologie cardiovascolari. Attualmente l'obiettivo della terapia farmacologica antipertensiva è quello di ridurre anche la compromissione della funzione d'organo che l'ipertensione determina, e gli eventi a distanza quali ictus e infarto del miocardio. Studi quali l'ALLHAT, l'INSIGHT e il NORDIL¹⁻³ hanno evidenziato che prescrivere cronicamente un farmaco antipertensivo significa prescrivere un farmaco che oltre a ridurre la pressione arteriosa, riduce, a lungo termine gli eventi di morbilità e mortalità. Un farmaco, cioè,

i cui effetti indesiderati nel tempo siano minori rispetto a quelli terapeutici.

È noto che le diidropiridine a breve durata d'azione sono associate ad un aumento del tono simpatico; sebbene tale punto sia dibattuto⁴, ciò è stato messo in relazione con l'aumento della morbilità e mortalità cardiovascolare⁵. Al contrario, le formulazioni a rilascio controllato producono un effetto antipertensivo più graduale e duraturo, che non provoca attivazione simpatica intermittente o aumento del ritmo cardiaco, con minore probabilità di generare eventi cardiovascolari avversi⁶.

Formulazioni a rilascio controllato potrebbero garantire un miglioramento del-

l'efficacia terapeutica del farmaco rispetto alle formulazioni standard. Esse, infatti, mediante il costante e controllato rilascio del farmaco, permetterebbero di raggiungere concentrazioni plasmatiche utili alla risposta terapeutica in maniera più lenta ed offrirebbero: a) una migliore correlazione concentrazione plasmatica/attività farmacologica in rapporto al tempo intercorso dalla somministrazione; b) una migliore compliance per il paziente iperteso, soprattutto se in trattamento per altre patologie a rischio di complicanze cardiovascolari.

Nel presente studio sono stati valutati gli effetti della nifedipina a rilascio controllato, della nifedipina in formulazione standard e di un calcioantagonista a lunga durata d'azione quale l'amlodipina, somministrati per via orale, sulla pressione arteriosa media (PAM), sulla frequenza cardiaca (FC) e sull'indice di consumo di ossigeno cardiaco (PRI) di ratti spontaneamente ipertesi (SHR) ai seguenti tempi di somministrazione: 30 min, 1, 3, 6, 12 e 24 ore. Inoltre, agli stessi tempi sono stati prelevati campioni di sangue in cui sono stati misurati i livelli di nifedipina e di amlodipina, mediante cromatografia liquida ad alta pressione (HPLC).

Materiali e metodi

Per lo studio sono stati utilizzati ratti maschi SHR (10 per ogni gruppo), età 6 settimane, trattati per via orale, mediante sondaggio gastrico, con nifedipina a rilascio controllato (nifesal) alle dosi di 0.33, 0.66 e 1.32 mg/kg, con nifedipina in formulazione standard alle dosi di 0.08, 0.165 e 0.33 mg/kg, con amlodipina alle dosi di 0.08, 0.165 e 0.33 mg/kg o con veicolo (1% metilcellulosa, 4 ml/kg). Dopo 30 min dalla somministrazione i ratti sono stati anestetizzati con uretano etilico (1.2 g/kg) e cateterizzati mediante l'arteria carotide per la misurazione della PAM con un sistema di misurazione computerizzato Power Lab. Tale misurazione è stata effettuata dopo 0 e 30 min, 1, 2, 3, 6, 9, 12 e 24 ore dalla procedura chirurgica. La FC è stata rilevata mediante un ECG continuo per almeno 15 s alla velocità di 50 mm/s eseguito agli stessi tempi del rilevamento della pressione arteriosa, e lo stesso è stato fatto per il PRI calcolato come prodotto $FC \times \text{pressione arteriosa}/1000$ ed espresso come mmHg/min/ 10^3 .

Livelli plasmatici di nifedipina e amlodipina. Le concentrazioni plasmatiche di nifedipina sono state determinate mediante HPLC utilizzando, come descritto in letteratura⁴, una colonna cromatografica C18 "reversed phase", una fase mobile 60% v/v di acetonitrile in acqua, un flusso costante di 2 ml/min e rivelazione UV a 338 nm (limite di quantizzazione 2 ng/ml). Standard interno è stato il diazepam⁷.

La determinazione delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina è stata eseguita secondo metodica già descritta in letteratura modificata⁸. È stata utilizzata

una colonna C18 "reversed phase" e una fase mobile composta da acetonitrile fosfato (pH finale 7.8) con rivelazione UV (250 nm); come standard interno è stato utilizzato propranololo. Il limite di quantizzazione è stato di 2 ng/ml.

Analisi statistica. La valutazione statistica dei dati è stata eseguita determinando la media aritmetica e l'errore standard. La significatività (p) è stata espressa applicando il test di ANOVA e il test di Newman-Keuls per comparazioni multiple. I risultati significativi sono stati espressi come $p < 0.05$ e $p < 0.01$.

Risultati

Effetti della nifedipina in formulazione standard su pressione arteriosa media, frequenza cardiaca e indice di consumo di ossigeno cardiaco. La somministrazione per via orale di nifedipina ha prodotto una significativa riduzione della PAM su ratti SHR. L'effetto antipertensivo, già presente con la dose di 0.165 mg/kg dopo 30 min dalla somministrazione ($p < 0.05$), è risultato massimo con la dose di 0.33 mg/kg dopo 1 ora dalla somministrazione. Tale effetto era ancora significativamente ($p < 0.05$) presente dopo 6 ore dalla somministrazione per la dose di 0.165 mg/kg e dopo 9 ore per la dose di 0.33 mg/kg (Tab. I). L'effetto antipertensivo della nifedipina era associato ad un aumento della FC evidente già a 60 min dalla somministrazione per la dose di 0.165 mg/kg ($p < 0.05$) e già a 30 min per la dose di 0.33 mg/kg ($p < 0.01$) (Tab. II). Per entrambe le dosi l'effetto tachicardizzante perdurava fino a 6 ore (Tab. II). Infine, la nifedipina, anche alla dose massima, ha diminuito leggermente il PRI come mostrato in tabella III. La nifedipina alla dose di 0.08 mg/kg non ha modificato nessuno dei parametri considerati (dati non riportati).

La determinazione dei livelli plasmatici di nifedipina è stata effettuata per le dosi che hanno prodotto una significativa riduzione della pressione arteriosa. Alle dosi di 0.165 e 0.33 mg/kg dopo 30 min dalla somministrazione orale sono state riscontrate concentrazioni plasmatiche di 32 ± 3.2 ng/ml e di 100 ± 3.4 ng/ml rispettivamente (Fig. 1). Il picco della concentrazione plasmatica, per entrambe le dosi, è stato osservato dopo 1 ora dalla somministrazione raggiungendo valori di 75 ± 3.8 ng/ml ($p < 0.01$ vs 30 min) per la dose di 0.165 mg/kg e di 145 ± 7.8 ng/ml ($p < 0.01$ vs 30 min) per la dose di 0.33 mg/kg (Fig. 1). I livelli plasmatici di nifedipina osservati alla prima ora dalla somministrazione sono risultati, per entrambe le dosi considerate, significativamente ridotti dopo 3, 6 e 12 ore (Fig. 1).

Effetti della nifedipina a rilascio controllato sulla pressione arteriosa media, sulla frequenza cardiaca e sull'indice di consumo di ossigeno cardiaco. Gli effetti di tale formulazione sulla PAM di ratti SHR sono

Tabella I. Effetti della nifedipina (NIF), della nifedipina a rilascio controllato (NIFES) e dell'amlodipina (AMLO) somministrate per via orale sulla pressione arteriosa media (mmHg) di ratti SHR (n = 10).

Veicolo	NIF (mg/kg)		NIFES (mg/kg)		AMLO (mg/kg)		Min/ore dal trattamento
	0.165	0.33	0.66	1.32	0.165	0.33	
173 ± 0.8	172 ± 2.4	173 ± 1.3	174 ± 0.7	174 ± 2.8	174 ± 1.5	173 ± 1.3	0 min
173 ± 0.5	168 ± 1.1*	160 ± 1.1**	174 ± 0.8	175 ± 0.8	172 ± 0.7	174 ± 1.4	30 min
174 ± 1.8	165 ± 2.3*	150 ± 0.8**	173 ± 1	164 ± 1.1*	172 ± 0.6	173 ± 0.6	1
173 ± 0.6	161 ± 3.3*	152 ± 1.3**	166 ± 1.1*	156 ± 1.5**	172 ± 0.8	172 ± 0.8	2
173 ± 0.7	164 ± 1.9*	154 ± 0.8**	166 ± 2.1*	154 ± 2.3**	166 ± 2.5*	160 ± 2.3**	3
174 ± 0.7	167 ± 0.7*	162 ± 1.3**	164 ± 0.8*	156 ± 1.2**	166 ± 2.8*	154 ± 0.9**	6
174 ± 2	174 ± 0.5	171 ± 0.7*	174 ± 0.9	156 ± 0.7**	166 ± 2.4*	155 ± 1.1**	9
174 ± 0.5	171 ± 0.6	172 ± 1.2	173 ± 1	165 ± 1.8*	170 ± 3	168 ± 1.7*	12
173 ± 2	173 ± 0.7	171 ± 1.3	176 ± 0.5	168 ± 0.9*	173 ± 0.7	173 ± 0.9	24

I valori sono espressi come media ± ES. * p < 0.05 vs 0 min; ** p < 0.01 vs 0 min.

Tabella II. Effetti della nifedipina (NIF), della nifedipina a rilascio controllato (NIFES) e dell'amlodipina (AMLO) somministrate per via orale sulla frequenza cardiaca (b/min) di ratti SHR (n = 10).

Veicolo	NIF (mg/kg)		NIFES (mg/kg)		AMLO (mg/kg)		Min/ore dal trattamento
	0.165	0.33	0.66	1.32	0.165	0.33	
394 ± 4	395 ± 1.3	392 ± 2.3	395 ± 3.2	392 ± 3	395 ± 1.7	390 ± 2.7	0 min
394 ± 3	398 ± 1.4	429 ± 4*	394 ± 2.6	391 ± 2	395 ± 1.3	390 ± 2	30 min
391 ± 3	402 ± 2.6**	443 ± 3.7*	394 ± 2	392 ± 2	395 ± 1.6	390 ± 2.1	1
393 ± 5	404 ± 1.6**	430 ± 2.2*	394 ± 2	395 ± 1.8	395 ± 1.4	394 ± 2	2
393 ± 3	401 ± 1.5*	428 ± 1.8*	394 ± 2.7	392 ± 2	393 ± 1.8	400 ± 2*	3
394 ± 4	400 ± 1.9**	416 ± 2.3*	395 ± 2.7	394 ± 2	395 ± 1.6	412 ± 3*	6
394 ± 4	399 ± 3.1	398 ± 2.4	391 ± 2.7	394 ± 2	396 ± 1.4	414 ± 3*	9
393 ± 5	396 ± 1.8	395 ± 1	393 ± 2.9	391 ± 1.9	395 ± 1.2	397 ± 2**	12
394 ± 4	398 ± 1.3	395 ± 1.7	394 ± 2	392 ± 2	395 ± 1.2	397 ± 2	24

I valori sono espressi come media ± ES. * p < 0.01 vs 0 min; ** p < 0.05 vs 0 min.

Tabella III. Effetti della nifedipina (NIF), della nifedipina a rilascio controllato (NIFES) e dell'amlodipina (AMLO) somministrate per via orale sull'indice di consumo di ossigeno cardiaco (mmHg/min/10³) di ratti SHR (n = 10).

Veicolo	NIF (mg/kg)		NIFES (mg/kg)		AMLO (mg/kg)		Min/ore dal trattamento
	0.165	0.33	0.66	1.32	0.165	0.33	
68 ± 0.4	68 ± 1	68 ± 0.6	69 ± 1.2	68 ± 1.3	68 ± 0.7	67 ± 0.9	0 min
68 ± 0.4	67 ± 0.6	68 ± 0.6	68 ± 0.6	68 ± 0.5	68 ± 0.3	67 ± 0.7	30 min
69 ± 0.5	66 ± 1.1	66 ± 0.6*	68 ± 0.8	64 ± 0.6**	68 ± 0.3	67 ± 0.5	1
68 ± 0.3	65 ± 1.2*	65 ± 0.6**	65 ± 0.7**	61 ± 0.6**	68 ± 0.4	67 ± 0.6	2
68 ± 0.5	66 ± 0.9	66 ± 0.5*	65 ± 1*	61 ± 0.7**	65 ± 1.1*	64 ± 1*	3
69 ± 0.5	67 ± 0.3	67 ± 0.9	65 ± 2*	61 ± 0.4**	65 ± 1.2*	64 ± 0.6*	6
68 ± 0.9	69 ± 0.6	68 ± 0.7	65 ± 1.4	61 ± 0.3**	66 ± 0.9	64 ± 0.7*	9
68 ± 0.3	67 ± 0.3	68 ± 0.4	68 ± 0.7	64 ± 0.8*	67 ± 1.2	67 ± 0.8*	12
68 ± 0.9	68 ± 0.5	68 ± 1.2	69 ± 0.5	66 ± 0.7	68 ± 0.4	68 ± 0.7	24

I valori sono espressi come media ± ES. * p < 0.05 vs 0 min; ** p < 0.01 vs 0 min.

riportati in tabella I. La nifedipina a rilascio controllato ha ridotto la pressione arteriosa alla dose di 0.66 mg/kg dalla seconda ora fino alla sesta ora (p < 0.05). Alla dose massima l'effetto antipertensivo è aumentato di intensità ed è comparso dopo 1 ora dal trattamento con

una significativa (p < 0.05) durata di 24 ore. La nifedipina a rilascio controllato non ha modificato la FC dei ratti a nessuna delle dosi somministrate (Tab. II). Associata all'effetto antipertensivo è stata osservata anche una significativa (p < 0.01) riduzione del consumo di

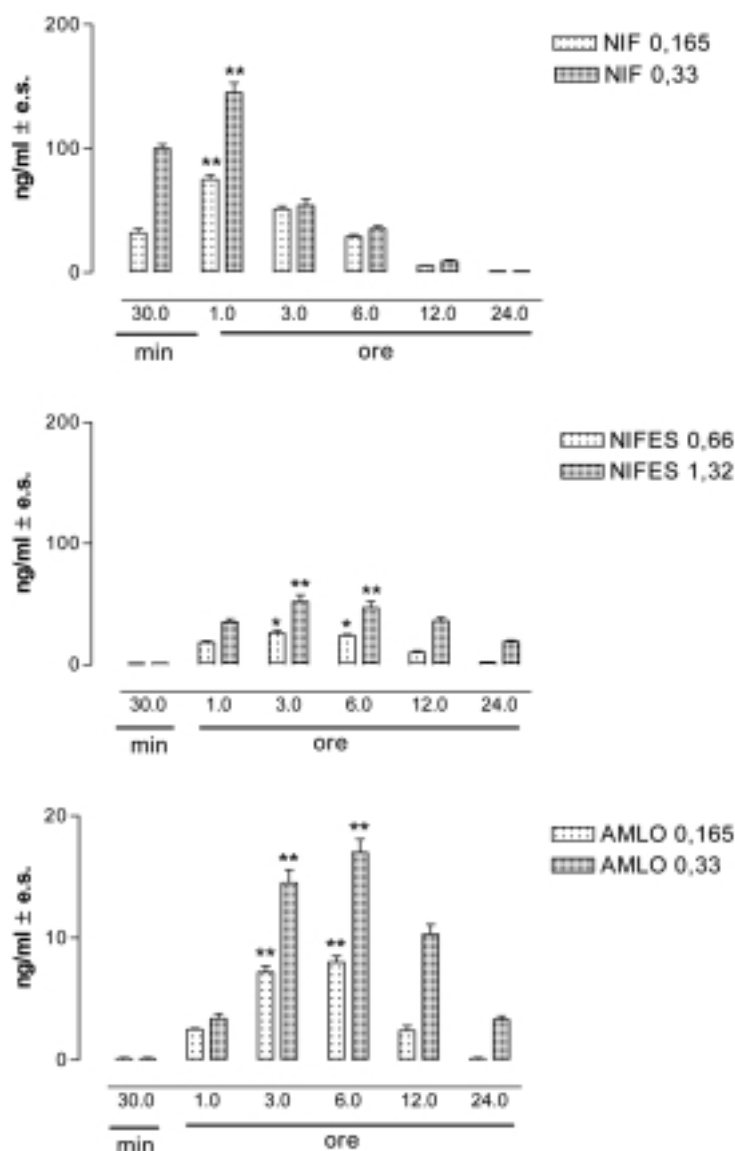


Figura 1. Livelli plasmatici di nifedipina (NIF) e di amlodipina (AMLO) somministrate per via orale in ratti SHR. Ogni valore rappresenta la media $\pm$ ES di 10 osservazioni. Per il gruppo trattato con NIF in formulazione standard la significatività vs 30 min è espressa come ** $p < 0.01$; per il gruppo trattato con NIF a rilascio controllato (NIFES) e con AMLO la significatività vs 1 ora è espressa come * $p < 0.05$ e ** $p < 0.01$.

ossigeno cardiaco, come evidenziato dalla valutazione del PRI, in un intervallo di tempo che va dalla prima alla dodicesima ora per la dose di 1.32 mg/kg (Tab. III). La dose di 0.33 mg/kg non ha modificato la PAM, la FC e il PRI (dati non riportati). Un'analisi della varianza condotta tra i diversi gruppi ha evidenziato che il nifedipina non provoca un aumento della FC rispetto al veicolo e al tempo in cui si ha l'effetto massimale sulla pressione (3 ore), al contrario della nifedipina in formulazione standard (Tab. II).

La misurazione dei livelli plasmatici di nifedipina a rilascio controllato è stata effettuata su campioni di sangue prelevati da ratti SHR dopo somministrazione orale del farmaco. Tale determinazione è stata effettuata per le dosi (0.66 e 1.32 mg/kg) che hanno prodotto una significativa riduzione della PAM. Alle dosi di 0.66 e 1.32 mg/kg i valori delle concentrazioni plasmatiche

sono risultati apprezzabili dopo 1 ora dalla somministrazione (Fig. 1). Per entrambe le dosi il picco della concentrazione plasmatica è stato raggiunto alla terza ora e si è protratto fino alla sesta (Fig. 1). Dodici ore dopo la somministrazione, i livelli plasmatici di nifedipina sono risultati ridotti per entrambe le dosi considerate, e solo per la dose di 1.32 mg/kg essi erano ancora apprezzabili alla ventiquattresima ora (Fig. 1).

Effetti dell'amlodipina sulla pressione arteriosa media, sulla frequenza cardiaca e sull'indice di consumo di ossigeno cardiaco. La riduzione della pressione arteriosa prodotta dall'amlodipina è comparsa con una latenza di 3 ore dalla somministrazione per le dosi di 0.165 e 0.33 mg/kg. La riduzione è risultata massimale con la dose di 0.33 mg/kg alla sesta e alla nona ora dalla somministrazione (Tab. I). Alla dose di 0.33 mg/kg

l'effetto era ancora presente alla dodicesima ora ($p < 0.05$). La FC dei ratti trattati con amlodipina è stata aumentata soltanto dalla dose di 0.33 mg/kg (Tab. II) alla terza ora fino alla dodicesima ora. Al contrario, il consumo di ossigeno cardiaco è stato diminuito dalla somministrazione di amlodipina con una significatività di $p < 0.05$ tra la terza e la sesta ora per la dose di 0.165 mg/kg e tra la terza e la dodicesima ora per la dose di 0.33 mg/kg (Tab. III). La dose di amlodipina (0.08 mg/kg) non ha modificato i parametri considerati (dati non riportati).

I livelli plasmatici di amlodipina, alle dosi di 0.165 e 0.33 mg/kg, sono risultati apprezzabili dopo 1 ora dalla somministrazione, con un picco a 6 ore e successivo decremento fino alla dodicesima ora. L'amlodipina era leggermente rilevabile nel plasma dei ratti a 24 ore dalla somministrazione per la dose di 0.33 mg/kg (Fig. 1).

Discussione

Nel presente studio è stata testata l'efficacia della formulazione di nifedipina a rilascio controllato valutandone gli effetti cardiovascolari nei ratti SHR rispetto alla formulazione standard e rispetto ad un calcioantagonista a lunga emivita quale l'amlodipina.

Lo studio ha evidenziato che la formulazione di nifedipina a rilascio controllato, in somministrazione unica nel ratto, presenta una farmacocinetica che consente alla nifedipina di raggiungere livelli plasmatici più bassi e costanti nel tempo, con conseguente miglioramento dell'efficacia terapeutica del farmaco rispetto alla formulazione standard e all'amlodipina. La nifedipina a rilascio controllato, rispetto agli altri due farmaci di riferimento, associa ad un più duraturo effetto antipertensivo livelli plasmatici del farmaco ancora elevati a 24 ore dal trattamento. La nifedipina a rilascio controllato, in questo modello sperimentale di ipertensione, a parità di effetto antipertensivo non determina alcuna modificazione della FC anche per le dosi più elevate utilizzate. Quest'ultimo aspetto, anche se non indagato a fondo in questo studio, è particolarmente interessante poiché depone a favore di una putativa riduzione dell'effetto collaterale "short-acting" caratteristico della nifedipina standard. Tale effetto è caratterizzato da tachicardia riflessa⁹, evidenziata anche in questo studio per la nifedipina standard, e da aumento del tono simpatico, fattori considerati di rischio coronarico "pressione-indipendenti" nel paziente iperteso⁷. A questo proposito va ricordato che la stessa Food and Drug Administration americana, facendo leva su diverse evidenze di letteratura, ha sottolineato che il paziente iperteso in trattamento con diidropiridine a breve durata d'azione, proprio a causa dell'aumento del tono simpatico, va seguito costantemente. In tale paziente, infatti, l'aumento del tono simpatico riflesso è associato frequentemente ad aterosclerosi, infarto miocardico, sviluppo e mantenimento di ipertrofia ventricolare^{8,10-12}.

Una significativa riduzione dell'incidenza dell'effetto "short-acting" e di altri effetti collaterali sembra ottenersi con l'utilizzo di formulazioni "controlled release", qual è appunto la nifedipina a rilascio controllato testata in questo studio. Questa formulazione mediante il costante e controllato rilascio del farmaco, permetterebbe di raggiungere concentrazioni plasmatiche utili alla risposta terapeutica in maniera più lenta ed offrirebbe una migliore correlazione concentrazione plasmatica/attività farmacologica in rapporto al tempo intercorso dalla somministrazione. La nifedipina a rilascio controllato ha mostrato un profilo farmacocinetico che garantisce livelli elevati del principio attivo nifedipina anche 24 ore dopo la somministrazione. Ciò si è tradotto in un'attività farmacologica ad insorgenza lenta, ma graduale e duratura che potrebbe, eventualmente, migliorare la compliance del paziente iperteso.

Gli effetti positivi della formulazione a rilascio controllato sono, almeno in questo studio, anche altri. Infatti, oltre all'effetto benefico sulla FC, già discusso, la nifedipina a rilascio controllato presenta il vantaggio, rispetto alla formulazione standard e rispetto all'amlodipina, di migliorare il consumo di ossigeno cardiaco. Essa ha ridotto in maniera maggiore e in maniera più duratura sul PRI sia rispetto alla nifedipina standard che rispetto all'amlodipina. Tale effetto è evidente dopo la prima ora dalla somministrazione, e si protrae fino alla dodicesima ora. La riduzione dei valori del PRI, funzione diretta della frequenza e della pressione arteriosa, sembra sottolineare ancora una volta che la formulazione a rilascio controllato nifedipina non provoca attivazione simpatica riflessa con minore probabilità di generare eventi cardiovascolari avversi.

In conclusione, la nifedipina a rilascio controllato in monosomministrazione è un efficace agente antipertensivo nei ratti SHR con minore influenza sulla funzione cardiaca rispetto alla nifedipina standard e all'amlodipina. Ciò sembra essere in linea con altre evidenze di letteratura sui calcioantagonisti "controlled release"¹³⁻¹⁵.

Riassunto

Razionale. Attualmente, l'obiettivo della terapia farmacologica antipertensiva è quello di utilizzare farmaci che oltre a ridurre la pressione arteriosa riducano, a lungo termine, gli eventi di morbilità e mortalità. A questo proposito formulazioni di farmaci a rilascio controllato potrebbero garantire un profilo farmacocinetico e farmacodinamico migliore delle formulazioni standard.

Materiali e metodi. Nel presente studio sono stati valutati gli effetti della nifedipina a rilascio controllato (nifedipina) (0.33, 0.66 e 1.32 mg/kg), della nifedipina in formulazione standard (0.08, 0.165 e 0.33 mg/kg) e dell'amlodipina (0.08, 0.165 e 0.33 mg/kg), somministrate per via orale, sulla pressione arteriosa media e sulla frequenza cardiaca di ratti spontaneamente ipertesi (SHR) ai seguenti tempi di somministrazione: 30

min, 1, 3, 6, 12 e 24 ore. Inoltre, campioni di sangue sono stati prelevati per la misurazione dei livelli di nifedipina e di amlodipina, mediante cromatografia liquida ad alta pressione.

Risultati. La nifedipina a rilascio controllato ha mostrato un effetto antipertensivo più duraturo rispetto alla nifedipina in formulazione standard e l'amlodipina. In particolare, alla dose massimale l'effetto antipertensivo è comparso dopo 1 ora dal trattamento ed è presente significativamente ($p < 0.05$) a 24 ore; al contrario l'effetto antipertensivo della nifedipina alla massima dose ha avuto una durata significativa di 9 ore ($p < 0.05$), mentre per l'amlodipina l'effetto ha avuto la durata di 12 ore. Il nifedipina non ha mostrato alcun effetto sulla frequenza cardiaca dei ratti SHR a nessuna delle dosi considerate; sia per la nifedipina (0.165 e 0.33 mg/kg) che per l'amlodipina (0.33 mg/kg) la frequenza cardiaca è risultata aumentata. L'indice di consumo di ossigeno cardiaco è risultato leggermente ridotto dalla nifedipina standard e dall'amlodipina, ma fortemente ridotto dal nifedipina ($p < 0.01$ vs veicolo fino a 9 ore dal trattamento). I tre composti hanno presentato una cinetica caratterizzata da relazione lineare tra massima concentrazione plasmatica e massimo effetto antipertensivo, come mostrato dall'analisi dei campioni di plasma prelevati durante gli esperimenti e analizzati mediante cromatografia liquida ad alta pressione.

Conclusioni. La nifedipina a rilascio controllato presenta una modificazione della farmacocinetica che consente alla nifedipina di raggiungere livelli plasmatici più bassi e costanti nel tempo, con conseguente miglioramento dell'efficacia terapeutica del farmaco rispetto alla formulazione standard e rispetto all'amlodipina.

Parole chiave: Amlodipina; Nifedipina; Pressione arteriosa; Ratti SHR.

Bibliografia

1. Eisenberg MJ, Brox A, Bestawros AN. Calcium channel blockers: an update. *Am J Med* 2004; 116: 35-43.
2. Taddei S, Ghiadoni L, Salvetti A. Current treatment of patients with hypertension: therapeutic implications of INSIGHT. *Drugs* 2003; 63: 1435-44.
3. Fournier A, Georgita A, Bouffandeau B, Oprisiu R. INSIGHT and NORDIL. International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment. Nordic Diltiazem Study. (letter) *Lancet* 2000; 356: 1927.
4. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350: 757-64.
5. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1326-31.
6. Epstein M. The calcium antagonist controversy: the emerging importance of drug formulation as a determinant of risk. *Am J Cardiol* 1997; 79: 9-19.
7. Zaater M, Hasan E, Najib N. Trace-level determination of nifedipine in human serum by reversed phase high performance liquid chromatography. *Pol J Pharmacol* 2000; 52: 307-12.
8. Yeung PK, Mosher SJ, Pollak PT. Liquid chromatography assay for amlodipine: chemical stability and pharmacokinetics in rabbits. *J Pharm Biomed Anal* 1991; 9: 565-71.
9. Yriti M, Parra P, Iglesias E, Barbanoj JM. Quantitation of nifedipine in human plasma by on-line solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr A* 2000; 870: 115-9.
10. Ruzicka M, Leenen FH. Relevance of 24 h blood pressure profile and sympathetic activity for outcome on short- versus long-acting 1,4-dihydropyridines. *Am J Hypertens* 1996; 9: 86-94.
11. Julius S. Sympathetic hyperactivity and coronary risk in hypertension. *Hypertension* 1993; 6: 886-93.
12. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; 274: 620-5.
13. Schobel HP, Langenfeld M, Gatzka C, et al. Treatment and post-treatment effects of alpha versus beta-receptor blockers on left ventricular structure and function in essential hypertension. *Am Heart J* 1996; 132: 1004-9.
14. Julius S. The evidence for a pathophysiologic significance of the sympathetic overactivity in hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1996; 18: 305-21.
15. Minami J, Numabe A, Andoh N, et al. Comparison of once-daily nifedipine controlled-release with twice-daily nifedipine retard in the treatment of essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 632-9.