

УДК 615.218.2

ОЦІНКА КУМУЛЯТИВНОЇ АКТИВНОСТІ ДІАЗОЛІНУ, ЛОРАТАДИНУ ТА ДЕЗЛОРАТАДИНУ У ПІДГОСТРОМУ ЕКСПЕРИМЕНТІ НА БІЛИХ МИШАХ

*О. Б. Кузьмін*ов, к. б. н., асистент кафедри фармакології,
Т. А. Альохіна, м. н. с. Центральної науково-дослідної лабораторії,
О. А. Брейдак, ст. лаборант кафедри гігієни та профілактичної токсикології
 expertiza39@gmail.com

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів

Алергічні захворювання за своєю поширеністю займають третє місце після серцево-судинних і онкологічних хвороб у людини (Т. Г. Федосова, Н. И. Ильина, 2004). Близько 10 мільйонів жителів України мають різні прояви алергії, що вимагає призначення антигістамінних препаратів (Б. М. Пухлик, 2008).

Провідна фармацевтична компанія в Україні ПАТ «Фармак» (м. Київ) випускає антигістамінні препарати: діазолін, лоратадин та дезлоратадин.

Промислове виробництво зумовлює проведення токсикологічної оцінки впливу лікарських засобів на працівників з обґрунтуванням допустимого рівня вмісту препаратів у повітрі робочої зони виробничих приміщень. Неодмінною умовою гігієнічної регламентації хімічних сполук є оцінка кумуляції, яка проводиться в умовах підгострих дослідів. Результати цих експериментів дозволяють виявити кількісні характеристики кумуляції і деякі сторони токсикодинаміки хімічних речовин, обґрунтувати вибір тестів та доз, що підлягають дослідженню в хронічних дослідах (Ю.С. Каган, 1981).

Метою роботи було визначення кумулятивної активності антигістамінних препаратів: діазоліну, лоратадину та дезлоратадину.

Кумулятивну активність оцінювали за величиною коефіцієнта кумуляції (K_{cum}), встановленого в підгострому досліді за методикою Lim et al (1961).

Середньосмертельна доза (DL_{50}) діазоліну для білих мишей-самок становила 9000 мг/кг, лоратадину для білих мишей-самців — 2375 мг/кг, дезлоратадину для білих мишей-самців — 255 мг/кг. Препарати вводили білим мишам щоденно через рівні проміжки часу в наростаючих дозах упродовж 24 ± 4 доби. Перші 4 доби тварини отримували по $0,1 DL_{50}$, 5–8 доба — $0,15 DL_{50}$, 9–12 доба — $0,22 DL_{50}$, 13–15 доба — $0,34 DL_{50}$, 17–20 доба — $0,5 DL_{50}$, 21–24 доба — $0,75 DL_{50}$. Найвища доза, яку вводили на 25–28 добу становила $1,12 DL_{50}$. Сумарна доза за 28 днів дорівнювала $12,8 DL_{50}$.

Встановлено, що введення діазоліну білим мишам-самкам у підгострому досліді викликає у тварин розвиток клінічної картини інтоксикації з симптомами ураження центральної нервової системи (адинамія, відсутність апетиту, підвищена реакція на зовнішні подразники). Загибель відбувається у період з 6 по 18 добу. K_{cum} дорівнює 0,96 і свідчить про сильну кумулятивну активність діазоліну.

Підгостре введення лоратадину білим мишам-самцям у вигляді водної суспензії, починаючи з дози $0,1 DL_{50}$ ($237,5$ мг/кг) до $3,7 DL_{50}$ ($8787,5$ мг/кг) призводить до розвитку клінічної картини інтоксикації з симптомами ураження центральної нервової системи. Тварини малорухомі, збиваються у купки. У подальшому рухова активність збільшується, з'являються підвищена реакція на зовнішні подразники та діарея. Загибель фіксується починаючи з 6 доби експерименту. При цьому загинуло 9 тварин. DL_{50} при багаторазовому введенні становить 4560 мг/кг. Коефіцієнт кумуляції препарату складає 1,92, що вказує на сильну кумулятивну активність лоратадину.

За введення дезлоратадину білим мишам-самцям у підгострому досліді починаючи з 2 доби експерименту у тварин розвивалась клінічна картина інтоксикації – збуджений стан, виникнення агресії, поява «курликаючих» звуків. Частота дихання 72–84 /хв. У подальшому з'являлися прояви легкої подразнювальної дії, підвищений діурез, млявість, спастичне дихання та виділення з очей. Загибель зареєстровано починаючи з 11 доби експерименту. У ході експерименту загинули всі тварини при досягненні дози $0,5 LD_{50}$. DL_{50} при багаторазовому введенні становила 2000 мг/кг. Коефіцієнт кумуляції препарату становить 2,8 і вказує на середньовиражену кумулятивну активність.

Таким чином діазолін та лоратадин мають сильну кумулятивну активність, а дезлоратадин — середньовираженою кумулятивною активністю, що було враховано при обґрунтуванні гігієнічних нормативів цих лікарських засобів у повітрі робочої зони.