

Ю.Н. Авидзба, О.И. Залюбовская, Н.В. Сидора

## ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ФИТОКАРДИНА

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

**Ключові слова:** доклінічні фармакологічні дослідження, низькодозовий комбінований препарат, гіпотензивна дія, гостра токсичність.

**Ключевые слова:** доклинические фармакологические исследования, низкодозовый комбинированный препарат, гипотензивное действие, острая токсичность.

**Key words:** preclinical pharmacological trial, low-dose combined medication, acute toxicity, hypertensive effect.

Вивчення гострої токсичності нового препарату Фітокардин показало, що при однократному внутрішньошлунковому введенні препарат не має загальнотоксичних ефектів і належить до практично нетоксичних речовин; при внутрішньоочеревинному шляху введення – до високотоксичних речовин.

Изучение острой токсичности нового препарата Фитокардин показало, что при однократном внутрижелудочном введении препарат не оказывает общетоксических эффектов и относится к практически нетоксичным веществам; при внутрибрюшинном пути введения – к высокотоксичным веществам.

The research of toxicity of a new drug, Phytocardin, has indicated that a single intragastric administration of the drug does not produce general toxic effect and, therefore, can be categorized as a virtually non-toxic substance, whereas an intraperitoneal administration produces high toxicity.

В крупномасштабных клинических исследованиях последних лет показано, что добиться целевого снижения уровня артериального давления (АД) у значительной части больных АГ удалось лишь при использовании комбинации 2 и более препаратов: в исследовании SHEP количество таких больных составило 45%, MAPHY – 48,5%, ALLHAT – 62%, STOP-Нуртension – 66%, INVEST – 80%, LIFE – 92%. Использование комбинаций низких доз 2 препаратов является рациональным подходом в лечении АГ и позволяет, повысив терапевтический эффект, свести к минимуму выраженность побочных проявлений [2,4].

Создана новая комбинация компонентов препарата гипотензивного действия – Фитокардин, которая сочетает низкие дозы эналаприла, индапамида и экстрактов растений: пустырника, боярышника и хмеля, обладающих кардиотонической, спазмолитической и седативной активностью [1,6]. Включение в комплексную терапию фитопрепаратов оправдано тем, что, во-первых, они способны влиять на широкий круг сердечно-сосудистых и функциональных вегетативных расстройств, во-вторых, потенцируя действие эналаприла, индапамида, создают условия для применения более низких доз этих компонентов и, как следствие, уменьшают их побочные и токсические эффекты.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение токсичности комбинированного низкодозового препарата, обладающего антигипертензивным эффектом, в сочетании с умеренным антиаритмическим, диуретическим и седативным действием.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объект исследования – разработанный комплексный препарат, состоящий из ингибитора АПФ – эналаприла, диуретика – индапамида, настоек плодов боярышника, травы пустырника и экстракта шишек хмеля.

Продолжая исследование препарата Фитокардин, изучена его токсичность в острых опытах на 3 видах животных: крысах, мышах и кроликах при внутрижелудочном пути введения и мышах – при внутрибрюшинном пути введения [3,5,7].

Опыты проводили на нелинейных беспородных белых крысах массой тела: самцы 305–330 г, самки 245–255 г; на нелинейных беспородных белых мышах массой 20–24 г и кроликах породы шиншилла массой 3,0–3,7 кг. В каждой экспериментальной группе при внутрижелудочном введении насчитывалось по 5 самок и 5 самцов (крысы и мыши), кроликов – по 2 самки и 2 самца. При внутрибрюшинном введении – по 6 мышей в каждой группе. Всего в эксперименте использовано 10 крыс, 40 мышей и 4 кролика.

Фитокардин вводили в максимально допустимых объемах для каждого вида животных. При внутрижелудочном введении исследуемый препарат вводили крысам в дозе 10,0 мл/кг, мышам – 5,0 мл/кг и кроликам – 2,0 мл/кг. Внутрибрюшинно токсичность препарата в опытах на мышах оценивали в диапазоне доз от 0,063 мл/кг до 0,35 мл/кг.

Оценку токсического воздействия исследуемого препарата на организм экспериментальных животных проводили по клинической картине интоксикации и выживаемости животных. При внутрижелудочном введении препарата регистрировали в динамике массу тела у крыс – 0, 3, 7 и 14 сутки, у мышей – 0, 7 и 14 сутки, кроликов – 0 и 14 сутки. Биохимические показатели сыворотки крови, характеризующие функциональное состояние печени крыс: содержание общего белка, альбумина и показатель тимоловой пробы определяли до начала опыта и на 14 сутки. Содержание общего белка определяли биуретовым методом; альбумин – по реакции с бромкрезоловым зеленым (диагностические наборы «Филисит Диагностика», Украина, сер. 10704 и 20604); показатель тимоловой пробы – по диагностическим



наборам «Филисит Диагностика», Украина, сер. 20604.

Наблюдение за животными проводили в течение 14 суток, после чего крыс и мышей забивали методом шадящей декаптации, вскрывали по F. Roe, оценивали макроскопическое состояние внутренних органов и систем. В группе крыс и мышей, которым исследуемый препарат вводили внутривентрикулярно, определяли абсолютную и относительную массу внутренних органов. Полученные цифровые данные обрабатывали статистически с использованием t-критерия Стьюдента.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

*Внутрижелудочное введение* крысам препарата Фитокардин в дозе 10 мл/кг вызвало следующую картину клинической интоксикации: через 3–5 минут после введения препарата дыхание у животных учащенное, они сидят неподвижно и нахохлившись. Спустя 20–30 минут дыхание становится более глубоким, крысы находятся в заторможенном состоянии, глаза у всех животных закрыты. Воздействие тактильных и звуковых раздражителей вызывает слабую ответную реакцию. Через 40–50 минут после введения препарата состояние животных не изменилось и сохранялось в течение 3,5–4,5 часов. Из данного состояния животные выходят постепенно: перемещения по клетке редки и замедленны, на раздражители реагируют. Спустя 5,5–6 часов после введения препарата крысы активно умываются, пьют воду и принимают пищу.

Подобные симптомы картины клинической интоксикации отмечались при введении исследуемого препарата мышам в дозе 5,0 мл/кг. В отличие от крыс, снижение двигательной активности у мышей наступило через 10–15 минут, а период неподвижности – через 60–70 минут и длился в течение 4–4,5 часов. Спустя 5 часов состояние животных удовлетворительное, они охотно поедали корм и пили воду.

Введение препарата кроликам в дозе 2,0 мл/кг действовало на животных успокаивающе. Животные в течение дня вели себя очень спокойно, слабо реагировали на тактильные и звуковые раздражения.

*При внутрибрюшинном введении* препарата мышам в дозе 0,063 мл/кг через 30–40 минут у животных наблюдалось состояние возбуждения, дыхание учащенное. Спустя 1 час животные находились в заторможенном состоянии, передвижения по клетке ограничены. У части животных регистрировали шаткую походку и слабую реакцию на внешние раздражители. Отмеченные симптомы сохранялись в течение 3–4 часов.

Внутрибрюшинное введение препарата мышам в дозе 0,1 мл/кг через 10–15 минут вызвало у животных состояние возбуждения, которое через 20–30 минут сменилось состоянием покоя и заторможенности. Животные вяло передвигаются по клетке, слабо реагируют на тактильные и звуковые раздражители. Спустя 45–50 минут все животные лежат на животе, дыхание глубокое, на раздражители не реагируют. Такое состояние отмечалось в течение 5–6 часов. Затем животные начали слабо реагировать на раздражители, медленно передвигаются по клетке, пытаются пить воду. На 3 сутки погибла одна мышь.

Последующее наблюдение за животными всех групп

не выявило изменений в их общем состоянии: состояние шерстного покрова, слизистых глаз, поведение, потребление пищи и воды не имело отличий от интактных животных.

Внутрибрюшинное введение препарата в более высоких дозах вызывало более выраженную картину интоксикации, которая имела дозозависимый характер. Так, при введении препарата в дозе 0,16 мл/кг клинические признаки интоксикации проявлялись через 10–15 минут. Гибель животных отмечена на 2 сутки.

При введении животным препарата в дозах 0,25 мл/кг и 0,35 мл/кг стадия возбуждения наступала через 1–5 минут. У мышей отмечены судороги, парез задних конечностей. В течение первых суток от дозы 0,25 мл/кг отмечалась гибель 4 мышей, от дозы 0,35 мл/кг погибли все животные.

Влияние Фитокардина на массу животных представлено в *таблицах 1–3*.

Таблица 1

#### Изменение массы тела мышей при однократном введении препарата Фитокардин в дозе 5,0 мл/кг

Периоды наблюдения, сут.	Путь введения	Масса мышей, г	
		Самцы	Самки
0	-	22,36 ± 0,22	18,82 ± 0,11
5	-	22,48 ± 0,41	19,38 ± 0,19
14	-	24,54 ± 0,42 <sup>1</sup>	21,54 ± 0,29 <sup>1</sup>

Примечание: <sup>1</sup> –  $p \leq 0,05$  относительно исходных данных.

Таблица 2

#### Изменение массы тела крыс при однократном внутрижелудочном введении препарата Фитокардин в дозе 10,0 мл/кг

Периоды наблюдения, сут.	Путь введения	Масса крыс, г	
		Самцы	Самки
0	-	279,00 ± 3,32	266,00 ± 4,00
3	-	284,00 ± 4,30	277,00 ± 6,04
7	-	289,00 ± 4,30	274,00 ± 3,32
14	-	301,00 ± 6,20	281,00 ± 5,34 <sup>1</sup>

Примечание: <sup>1</sup> –  $p \leq 0,05$  относительно исходных данных.

Введение препарата крысам в дозе 10,0 мл/кг, мышам в дозе 5,0 мл/кг и кроликам в дозе 2,0 мл/кг не оказало существенного влияния на массу тела животных. Из данных наблюдений следует, что в течение периода наблюдения животные прибавили в массу, по сравнению с исходными данными (*табл. 3*).

Содержание общего белка, концентрации альбумина и показатель тимоловой пробы в сыворотке крови крыс практически не изменяются, по сравнению с исходными данными (*табл. 4*).

*Макроскопическое исследование* трупов животных не выявило изменений в их внешнем виде: состояние кожных и шерстных покровов обычное. При вскрытии внутренние органы в торакальной и абдоминальной полостях были обычными по цвету, консистенции, анатомо-топографическим параметрам. Относительная масса внутренних органов крыс и мышей, которым вводили исследуемый препарат,

Таблица 3

**Коэффициенты массы внутренних органов животных после однократного внутрижелудочного воздействия Фитокардином**

Показатели	Крысы, доза 10 мл/кг	
	Самцы	Самки
Сердце	0,33 ± 0,012	0,35 ± 0,015
Легкие	0,73 ± 0,034	0,73 ± 0,015
Печень	2,91 ± 0,110	3,25 ± 0,040
Надпочечники	0,022 ± 0,0004	0,025 ± 0,0002
Селезенка	0,42 ± 0,060	0,30 ± 0,010
Почка левая	0,30 ± 0,008	0,32 ± 0,012
правая	0,30 ± 0,008	0,32 ± 0,015
Яичко левое	0,40 ± 0,036	
правое	0,48 ± 0,030	
Тимус	0,082 ± 0,004	0,077 ± 0,007
Мыши, доза 5,0 мл/кг		
Сердце	0,49 ± 0,023	0,43 ± 0,024
Легкие	0,93 ± 0,050	0,87 ± 0,052
Печень	6,53 ± 0,480	5,53 ± 0,380
Селезенка	0,82 ± 0,110	0,71 ± 0,090
Почка левая	0,73 ± 0,015	0,68 ± 0,015
правая	0,71 ± 0,017	0,69 ± 0,015
Яичко левое	0,35 ± 0,017	
правое	0,31 ± 0,012	
Тимус	0,18 ± 0,012	0,17 ± 0,011

не выходила за пределы физиологической нормы.

Результаты исследований показали, что Фитокардин при внутрижелудочном пути введения относится к практически нетоксичным, а при внутрибрюшинном – высокотоксичным веществам.

**ВЫВОДЫ**

Внутрижелудочное введение низкодозового комбинированного препарата Фитокардин крысам, мышам и кроликам в дозах 10,0, 5,0 и 2,0 мл/кг соответственно гибели животных не вызывало.

Внутрибрюшинное введение исследуемого препарата мышам в дозах от 0,063 мл/кг до 0,35 мл/кг позволило установить ЛД<sub>50</sub> на уровне 0,2 мл/кг.

Внутрижелудочное введение препарата Фитокардин не оказывает токсического влияния на функциональное состояние печени крыс, а также на абсолютную и относительную массу внутренних органов животных, не вызывает общетоксических эффектов и относится к практически нетоксичным веществам.

Таблица 4

**Биохимические показатели сыворотки крови крыс при однократном внутрижелудочном введении препарата Фитокардин в дозе 10,0 мл/кг**

Показатели	Пол животных	
	Самцы	Самки
Исходные данные		
Общий белок, г/л	88,74 ± 3,44	88,57 ± 4,16
Альбумин, г/л	38,39 ± 1,05	39,11 ± 1,01
Тимоловая проба, ед.	0,46 ± 0,06	0,31 ± 0,08
14 суток		
Общий белок, г/л	76,95 ± 4,63	85,61 ± 1,72
Альбумин, г/л	35,25 ± 2,71	35,75 ± 0,82 <sup>1</sup>
Тимоловая проба, ед.	0,20 ± 0,02 <sup>1</sup>	0,20 ± 0,03

Препарат Фитокардин при внутрибрюшинном пути введения относится к высокотоксичным веществам.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Антигипертензивный эффект комбинированного препарата Фитокардин / *Авидзба Ю.Н., Гончаров Н.Ф., Залюбовская О.И., Зленко В.В.* // XVII Российский Национальный Конгресс: «Человек и лекарство». Сб. мат. Конгресса (Тез. Докл.) – 12–16 апреля 2010. – М., 2010. – С. 560–561.
2. *Беленков Ю.Н.* Эналаприл плюс индапамид в лечении стабильной артериальной гипертензии: оценка эффективности и безопасности Рациональной комбинированной фармакотерапии (ЭПИГРАФ). Первые результаты Российского многоцентрового исследования / *Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю.* // Сердце. Журнал для практикующих врачей. – 2005. – Т. 2, №4. – С. 3–7.
3. *Гончаров Н.Ф.* Определение токсичности Фитокардина / *Гончаров Н.Ф., Авидзба Ю.Н., Комиссаренко А.Н.* // XV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Сборник материалов конгресса (тезисы докладов), 14–18 апреля 2008 г. – М., 2008 – С. 611.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. реком. / За ред. чл.-кор. АМН України *О.В. Стефанова.* – К.: Здоров'я, 2002. – С. 79–95, 292–306.
5. Експериментальне вивчення токсичної дії потенціальних лікарських засобів: Метод. реком. / *В.М. Коваленко, О.В. Стефанов, Ю.М. Максимов та ін.* // Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. чл.-кор. АМН України *О.В. Стефанова.* – К.: МОЗ України, Державний фармакологічний центр, 2001. – С. 74–97.
6. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства: В 2-х т. / *Машковский М.Д.* – М.: Новая волна, 2000. – 608 с.
7. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических средств / Под общей ред. *Р.У. Хабриева* – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – С. 41–54.

**Відомості про авторів:**

Авидзба Ю.Н., асистент каф. клінічної лабораторної діагностики НФаУ.

Залюбовська О.І., д. мед. н., професор, зав. каф. клінічної лабораторної діагностики НФаУ.

Сидора Н.В., асистент каф. фармакогнозії НФаУ.

**Адреса для листування:**

Авидзба Юлія Наліковна. 61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12, каф. клінічної лабораторної діагностики НФаУ.

Тел.: (057) 706 30 66, (063) 712 76 38.

E-mail: allapharm@yahoo.com