



О.П. Стрилец, И.В. Трутаев, Л.С. Стрельников

Изучение хронической токсичности нового комбинированного антигипертензивного препарата

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, комбінований препарат, токсичність.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированный препарат, токсичность.

Key words: arterial hypertension, combined drug, toxicity.

Досліджено хронічну токсичність нового комбінованого антигіпертензивного препарату у формі таблеток. Встановлено його нешкідливість при тривалому щоденному внутрішньошлунковому введенні.

Исследована хроническая токсичность нового комбинированного антигипертензивного препарата в форме таблеток. Установлена его безвредность при длительном ежедневном внутрижелудочном введении.

The investigation of chronic toxicity of a new combined antihypertensive drug in tablet form was realized. It was found that the drug prolonged the daily intragastric administration was harmless.

Артериальная гипертензия (АГ) и ее осложнения в настоящее время во всем мире являются одной из ведущих причин смертности и развития нетрудоспособности. Более 25% взрослого населения Земного шара страдают от АГ. Для эффективного лечения требуется комбинация двух или более антигипертензивных препаратов даже на ранних стадиях заболевания. При комбинированной терапии используются более низкие дозы препаратов; происходит одновременное воздействие на разные механизмы АГ, кроме того, фиксированные комбинации позволяют проводить комбинированную терапию с помощью одной таблетки. Исследования показали, что при монотерапии АГ целевых уровней артериального давления достигали не более трети пациентов, в то время как комбинация антигипертензивных препаратов оказалась успешной в 70% случаев [1,2,6,7].

Цель работы

Изучение хронической токсичности нового комбинированного антигипертензивного препарата в форме таблеток под условным названием «Бипам».

Материалы и методы исследования

Новый комбинированный препарат «Бипам» содержит в своем составе антигипертензивные субстанции разных фармакологических групп: биспролола фумарат (β -адреноблокатор), лизинопрола дигидрат (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента) и индапамид (диуретик) [4]. Изучение хронической токсичности препарата «Бипам», который предполагается применять больше 30 дней, проведено согласно требованиям Фармакологического центра на протяжении 6 месяцев на крысах (20 животных) массой 185–275 г [5]. О хронической токсичности препарата судили, прежде всего, по состоянию интегральных показателей, отражающих уровень общеобменных процессов: массе тела крыс и внутренних органов с последующим расчетом их весовых коэффициентов и содержанию витамина С в тканях [3].

По окончании хронического опыта крыс выводили из эксперимента с соблюдением правил гуманного обращения с лабораторными животными [5]. Внутренние

органы (головной мозг, сердце, печень, селезенка, надпочечники, почка, гонады) взвешивали для определения коэффициентов их массы, после чего фрагменты этих органов, а также желудка, тонкого кишечника брали для патоморфологического исследования.

После забоя определяли содержание аскорбиновой кислоты во внутренних органах, отражающее состояние С-витаминного баланса в организме [3].

Результаты и их обсуждение

Опыты выполнены на крысах, распределенных в 2 группы. Первая группа (10 животных) была контрольной и получала 3% крахмальную слизь в объеме 2 мл на крысу массой 200 г, животные второй группы (10 крыс) получали препарат «Бипам» в дозе 8 мг/кг внутрижелудочно в виде 0,1% взвеси препарата в 3% крахмальной слизи. Введение препарата и 3% крахмальной слизи осуществляли ежедневно в течение 6 месяцев внутрижелудочно.

В условиях 6-месячного введения исследуемого препарата гибели крыс не отмечено. Их общее состояние (вид, поведение, пищевая активность) не изменялось. Масса крыс на протяжении опыта нарастала и к концу исследования увеличилась на 34,1% в контроле и на 59,9% в опыте, несмотря на то, что исходная масса опытных крыс ($148 \pm 12,3$ г) была ниже, чем в контроле ($220 \pm 24,9$ г). Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1
Динамика массы тела крыс при изучении хронической токсичности препарата «Бипам»

Условия опытов	Показатели	Группы животных	
		Контроль	Бипам
Исходный фон	Вес, г	220±24,9	147±12,3**
	Прирост, %	-	-
3 мес.	Вес, г	290±17,9*	176±10,7*.*
	Прирост, %	31,6	19,2
6 мес.	Вес, г	296±40,1*	236±46,7*.*.*
	Прирост, %	34,1	59,9

Примечание: * – $P < 0,05$ в сравнении с исходным фоном, ** – $P < 0,05$ относительно контроля, *** – $P < 0,05$ сравнительно с 3 мес.

Функциональное состояние внутренних органов в целом отражают коэффициенты их массы. Результаты представлены в *табл. 2*.

Таблица 2
Коэффициенты массы внутренних органов крыс при изучении хронической токсичности препарата «Бипам»

Исследуемый орган	Относительная масса органов в %		Степень достоверности
	Контроль	Бипам	
Мозг	0,57±0,09	0,73±0,1	P<0,05
Легкие	0,77±0,1	1,1±0,28	P<0,05
Сердце	0,38±0,06	0,47±0,09	P>0,05
Печень	3,4±0,28	4,23±0,98	P>0,05
Почка	0,35±0,05	0,43±0,09	P>0,05
Селезенка	0,41±0,07	0,43±0,13	P>0,05
Надпочечник	0,01±0,003	0,015±0,003	P<0,05
Гонады	0,44±0,12	0,46±0,2	P>0,05

Как видно из данных, представленных в *табл. 2*, относительная масса большинства внутренних органов у опытных крыс статистически не отличается от таковой в интактном контроле. Исключением являются мозг, легкие и надпочечники, коэффициенты массы которых, по сравнению с интактным контролем, увеличены. Это может быть связано с реакцией на кратковременную гипоксию в момент эвтаназии (мозг, легкие) и с напряжением кортикостероидной функции надпочечников в условиях хронического эксперимента.

Показатели состояния С-витаминного баланса, отражающие уровень аскорбиновой кислоты во внутренних органах, представлены в *табл. 3*.

Таблица 3
Содержание витамина С в тканях внутренних органов крыс при изучении хронической токсичности препарата «Бипам»

Исследуемый орган	Уровень аскорбиновой кислоты, мг %		Степень достоверности
	Контроль	Бипам	
Сердце	33,3±5,1	31,9±16	P>0,05
Печень	31,3±14,6	22,7±6,9	P>0,05
Почка	20,5±3,3	20,5±8,2	P>0,05
Селезенка	28±3,1	24,7±4,5	P>0,05
Поджелудочная железа	5,6±0,6	8,5±3	P<0,05
Кишечник	21,3±2,1	23,3±5,2	P>0,05
Надпочечник	490,7±82,6	619±74,4	P>0,05

Как видно, усиление окислительно-метаболических процессов в поджелудочной железе (P<0,05) в целом не нарушает С-витаминный баланс в большинстве органов, который к концу хронического опыта у животных, получавших препарат «Бипам», статистически не отличается от интактного контроля.

Выводы

В результате изучения хронической токсичности нового комбинированного препарата «Бипам» установлено, что его длительное (6 мес.) ежедневное внутрижелудочное введение в дозе 8 мг/кг не вызывает гибели крыс, не нарушает общее состояние, внешний вид, трофику, пищевую и питьевую активность, массу тела и внутренних органов, состояние внутренних органов, С-витаминный баланс.

По характеру токсической безопасности препарат «Бипам» является перспективным лекарственным средством для оптимизации лечения артериальных гипертензий.

Литература

1. Карпов Ю.А. Комбинированная терапия как важный элемент достижения целевого уровня АД у больных АГ / Карпов Ю.А. // Трудный пациент. – 2008. – №4. – С. 19–23.
2. Коваленко В.М. Реалізація програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні / Коваленко В.М., Сіренко Ю.М., Дорогой А.П. // Український кардіологічний журнал. – 2005. – №1. – С. 15–17.
3. Лабораторные методики для изучения состояния антиоксидантной системы и уровня перекисного окисления липидов: метод. рек. для докторантов, аспирантов, магистров, исполнителей НИР / [Н.Г. Щербань, Т.В. Горбач, Р.Н. Гусева и др.] – Харьков: ХГМУ, 2004. – 36 с.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства / Машковский М.Д. – М.: ООО «Издательство «Новая Волна», 2005. – 1200 с.
5. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / за ред. О.В. Стефанова – К.: Авіцена, 2001. – С. 84–90.
6. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review / [Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al.] // J. Hypertens. – 2004. – Vol. 22, №1. – P. 11–19.
7. Mancia G. Guidelines for the management of arterial hypertension / Mancia G., De Backer G. // European Heart Journal. – 2007. – №28. – P. 1462–1536.

Сведения об авторах:

Стрилец О.П., к. фарм. н., доцент каф. биотехнологии НфаУ.
Трутаев И.В., к. биол. н., доцент каф. биотехнологии НФаУ, директор по производству ХФЗ «Красная звезда»
Стрельников Л.С., д. фарм. н., профессор, зав. каф. биотехнологии НФаУ.

Адрес для переписки:

Стрилец Оксана Петровна. 61002, м. Харьков, ул. Мельникова, 12.
Тел.: (057) 706 47 87.
E-mail: biotech_ukrfa@mail.ru