

ОЦЕНКА ОСТРОЙ И СУБХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА БИСОПРОЛОЛ

Павловец Л.В., Благун Е.В., Марцинкевич Е.В., Павлють Т.О.

Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь
biblio@fizio.bas-net.by

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания и их осложнения считаются основными причинами инвалидизации и высокой смертности в мире. В современной клинической практике бета-адреноблокаторы (БАБ) — одни из наиболее широко используемых лекарственных средств (ЛС) в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Бисопролол является лидером среди БАБ благодаря высокой кардиоселективности, уникальным амфифильным свойствам, метаболической нейтральности, высокой эффективности и отсутствию негативного влияния на течение других заболеваний [1].

Целью нашего исследования явилась оценка острой и субхронической токсичности ЛС «Бисопролол», выпускаемого открытым акционерным обществом «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь, г. Борисов.

Материалы и методы

Работа по исследованию острой токсичности ЛС была проведена на 72-х (36 самцов и 36 самок) рандомбредных крысах одного возраста и массой 180-210 г. и 72-х (36 самок и 36 самцов) мышах одного возраста и массой 18-21 г. Для оценки острой токсичности были выбраны: однократная терапевтическая доза, которая составила 1 мг/кг; максимальная (на основании данных литературы о ЛД₅₀) для крыс и мышей — 150 мг/кг и 250 мг/кг соответственно, промежуточная между терапевтической и ЛД₅₀ — 50 мг/кг и 100 мг/кг для крыс и 50 мг/кг и 150 мг/кг — для мышей [2,5]

Исследование субхронической токсичности ЛС выполнены на 80-х (40 самцов и 40 самок) рандомбредных крысах одного возраста и массой 170-210 г. Для оценки безопасности Бисопролола использовали метод субхронической токсичности Lim'a и соавт., позволяющий оценить в одном исследовании кумулятивные свойства вещества при его воздействии на организм и развитие привыкания к нему. В первые четыре дня ежедневно вводили дозу, составляющую десятую часть от ЛД₅₀. Затем дозу повышали в 1,5 раза и вводили последующие четыре дня. После введения вещества в восьмой раз накопленная доза составляла одну полумлетальную дозу. Введение ЛС продолжали в течение 28 суток, каждые четыре дня повышая дозу в 1,5 раза от предыдущего уровня [3,4].

Для сравнения отдельной группе животных внутрижелудочно вводили дистиллированную воду (растворитель). Контролем служили интактные животные.

О токсическом действии ЛС судили по общему состоянию (внешний вид, поведение, состояние шерстного (волосного) и кожного покровов и слизистых оболочек), приросту массы тела, потреблению пищи и воды, гематологическим и биохимическим показателям крови, параметрам сердечно-сосудистой системы, макроскопически выявляемым изменениям внутренних органов, и их весовым коэффициентам.

Для регистрации параметров сердечно-сосудистой системы использовали метод регистрации систолического артериального давления и частоту сердечных сокращений. Оценку данных показателей осуществляли на системе неинвазивного измерения давления у мелких животных, PanLab (HARVARD APPARATUS, Испания).

После завершения срока наблюдения (15 сутки — острая токсичность, 28 и 42 сутки субхроническая токсичность) проведена эвтаназия и последующая некропсия тел всех выживших, включая контрольных. Во время некропсии отбирали следующие органы: легкие, сердце, печень, почки, селезенка, надпочечники, желудок для определения их массы и расчета весовых коэффициентов. Перед некропсией (только у крыс) проводили забор крови для гематологических и биохимических исследований.

Забор крови у животных для анализа осуществляли после 14-15-часового голодания в одно и то же время суток. Регистрацию показателей осуществляли с помощью автоматического гематологического ветеринарного анализатора Nihon Mek 6450K (Япония). Определение биохимических показателей в сыворотке крови осуществляли на автоматическом биохимическом анализаторе BS-200 (MINDRAY, Китай) с использованием коммерческих наборов фирмы Randox (Великобритания).

Анализ данных выполняли с использованием стандартных пакетов прикладных программ ORIGIN 7.0 и Microsoft Excel с определением среднего арифметического значения и его стандартной ошибки $M \pm m$. Проверка на нормальность распределения количественных показателей осуществлялась по критерию Шапиро-Уилка. Для сравнительного анализа количественных переменных применяли t критерий Стьюдента. В процессе обработки данных вывод о статистической значимости делали при $p < 0,05$.

Результаты исследования

При исследовании острой токсичности Бисопролола отмечено, что в течение всего периода наблюдения существенных признаков изменения клинического состояния и поведения экспериментальных животных не наблюдалось. На протяжении всего эксперимента не зафиксировано случаев гибели подопытных крыс и мышей. Динамика роста массы тела животных была положительной и существенно не отличалась от контроля. Указанное ЛС при однократном введении в желудок в исследуемых дозах не вызвало достоверных изменений количества потребляемого корма по сравнению с таковыми как у интактных крыс и мышей, так и у животных, которым вводили дистиллированную воду. Некоторые изменения показателей периферической крови (8-е и 15-е сутки) носили недостоверный характер ($p > 0,05$). Установлено незначительное увеличение массы сердца и печени у экспериментальных животных (крысы самцы и самки), в тоже время у мышей все показатели массы внутренних органов не превышали контрольные значения. У крыс-самцов после введения препарата отмечен рост отношения массы внутренних органов (сердца и печени) к массе тела по сравнению с интактными животными. У крыс-самок и мышей (самцов и самок) эти показатели не имели достоверных отличий.

При исследовании субхронической токсичности Бисопролола также не отмечено существенных признаков изменения клинического состояния и поведения экспериментальных животных. В течение всего периода наблюдения случаев гибели крыс (самцов и самок) не зафиксировано. Динамика роста массы тела подопытных животных, как и при исследовании острой токсичности, носила положительный характер и существенно не отличалась от контроля. Потребление воды и пищи у животных, которым вводили Бисопролол, существенно не отличались от интактных животных. Установлено, что исследуемое ЛС не оказывает выраженного негативного влияния на показатели периферической крови как у самцов, так и у самок. Снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов носило недостоверный характер ($p > 0,05$). По результатам биохимического анализа отмечено, что концентрации альбумина и креатинина, после введения Бисопролола, существенно не отличались ($p > 0,05$) от показателей контрольной группы как у самцов, так и у самок. Отмечены некоторые изменения активности ферментов печени (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, щелочная фосфатаза). Установлено, что прием ЛС приводит к снижению ($p < 0,05$) уровня глюкозы у крыс обоего пола. Мониторинг параметров сердечно-сосудистой системы экспериментальных животных показал постепенное скачкообразное снижение ($p > 0,05$) частоты сердечно-сосудистых сокращений и систолического артериального давления после приема Бисопролола. Введение ЛС экспериментальным животным не оказывало местно-раздражающего действия на желудочно-кишечный тракт. Наиболее чувствительными органами по результатам исследования, как у самцов, так и у самок, оказались печень, селезенка, надпочечники.

Заключение

Результаты экспериментальных исследований острой токсичности Бисопролола показали, отсутствие летальных исходов, патологических изменений внутренних органов и

местно-раздражающего действия на желудочно-кишечный тракт. Общее состояние и поведение животных носили нормальный характер и не отличались от таковых у животных из контрольных групп. Полученные данные позволяют отнести Бисопролол к классу умеренно токсичных лекарственных или к III классу умеренно опасных соединений.

В субхроническом эксперименте, по причине низкой токсичности ЛС гибели животного не зафиксировано. В этой связи был рассчитан коэффициент кумуляции равный отношению суммарной максимальной переносимой дозы при n-кратном введении к максимально переносимой дозе при однократном введении. Максимально переносимой дозой считается доза, введение которой не приводит к снижению массы животных в течение 10 суток наблюдения после введения и не вызывает гибели животных (отсутствие достоверных изменений массы тела и гибели животных принимали за «эффект» лекарственного средства). Таким образом, по результатам исследования субхронической токсичности по LD_{50} и соавт., Бисопролол можно отнести к лекарственным средствам со слабовыраженной функциональной кумуляцией (коэффициента кумуляции Бисопролол выше 5) [5].

Литература

1. Олейникова Г.Л. Некоторые аспекты применения бисопролола при сердечно-сосудистой патологии // Русский медицинский журнал. Т 17. № 8. 2009. С. 614-616.
2. Руководство по экспериментальному доклиническому изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева – 2 изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005 – 832 с.
3. H. Hodge et al. Clinical Toxicology of Commercial Products. Acute Poisoning. Ed. IV, Baltimore, 1975, 427 p.
4. Гуськова Т.А. Токсикология лекарственных средств. М., «Русский врач», 2003, 76 с.
5. Технический кодекс установившейся практики. ТКП 125-2008 (02040) Надлежащая лабораторная практика. Утверждено и введено Постановлением Министерства здравоохранения Респ. Беларусь 28 марта 2008 г. №56. Официальное издание МЗ РБ. 35 с.

THE POINTED AND SUBACUTE TOXICITY ASSESSMENT OF THE DRUG «BISOPROLOL»

L.V Pavlovets, E.V Blagun, E.V Martsinkevich, T.O. Pavlut

Institute of physiology of the National Academy of Sciences of Belarus,
Minsk, Republic of Belarus

The pointed and subacute toxicity assessment of the drug “Bisoprolol” manufactured by “Borisov factory of medical preparations”, Borisov, Republic of Belarus, was studied. The results of experimental studies have shown the absence of the lethal outcomes, the abnormal changes of the viscera and locally irritant action on the gastrointestinal tract.