

ВИВЧЕННЯ АЛЕРГІЗУЮЧОЇ ДІЇ НОВОГО АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОГО ПРЕПАРАТУ

О.П.Стрілець

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; антигіпертензивний препарат; алергізуюча дія

*Стаття присвячена дослідженню алергізуючої дії нового комбінованого антигіпертензивного препарату у вигляді таблеток. У якості об'єкта досліджень використовували насипну масу для виготовлення таблеток під умовною назвою "Біпам", у складі якої є біспрололу фумарат, лізиноприлу дигідрат, індапамід і допоміжні речовини. Досліди були поставлені на морських свинках світлої масті. Враховуючи пероральний шлях уведення розробленої лікарської форми, тварин дослідних груп сенсibilізували внутрішньошлунково, а також проводили нашірну сенсibilізацію. Крім того, проводили діагностичні тести *in vitro* — реакцію специфічної агрегації лейкоцитів і реакцію альтерації нейтрофілів, визначали число еозинофілів у крові. З'ясовано, що досліджуваний препарат "Біпам" не проявляє алергізуючої дії при одночасній пероральній сенсibilізації і за даними внутрішньошкірних проб. Проведені діагностичні тести також підтвердили відсутність сенсibilізуючої дії препарату. Поставлена в окремій серії кон'юнктивальна проба на морських свинках показала, що створюваний препарат не викликає розвитку алергічних реакцій. Таким чином, новий комбінований антигіпертензивний препарат за даними проведених досліджень не виявляє алергізуючої дії.*

На теперішній час артеріальна гіпертензія (АГ) та її ускладнення залишаються однією із найбільш актуальних проблем охорони здоров'я. Більше 25% дорослого населення земної кулі страждають на АГ. Серед країн Європи Україна і Росія займають одне з перших місць за кількістю хворих на гіпертонічну хворобу (30-40% від загального числа населення) [2, 3, 7]. На думку провідних спеціалістів, для ефективного лікування АГ необхідна комбінована терапія двома або більшою кількістю антигіпертензивних препаратів. При використанні комбінованих лікарських засобів складові антигіпертензивні частини із різних фармакологічних груп мають більш низькі дози, що знижують ризик розвитку побічних ефектів. Також відбувається одночасний вплив на різні механізми АГ, що посилює ефективність лікування [4, 7, 8, 9]. Результати багатьох досліджень по-

казують і те, що особливо актуальною є комбінована терапія для пацієнтів із супутніми захворюваннями, такими як цукровий діабет і ниркова недостатність [5, 10].

Метою даної роботи було вивчення алергізуючої дії нового комбінованого антигіпертензивного препарату на основі активно діючих субстанцій із груп β -адреноблокаторів, інгібіторів АПФ і тiazидоподібних діуретиків.

Матеріали та методи

Об'єктом досліджень була насипна маса для виготовлення таблеток під умовною назвою "Біпам", у складі якої є біспрололу фумарат, лізиноприлу дигідрат, індапамід і допоміжні речовини. Вона являє собою легкий сипкий порошок середньої подрібненості білого кольору без запаху, не розчинний у воді. Перед проведенням досліджень порошок попередньо ретельно розтирався у ступці і використовувався у вигляді

суспензії в 3% свіжовиготовленому крохмальному слизу.

Можливу алергізуючу дію препарату вивчали з використанням комбінованого (перорального і нашірного) способу сенсibilізації [1].

Досліди були поставлені на 18 морських свинках світлої масті масою 610-700 г. Тварини були розподілені на 3 групи. Морські свинки першої групи служили контролем і отримували 3% крохмальної слизу, тваринами другої (дослідної) групи вводили препарат "Біпам" в рекомендованій терапевтичній дозі (8 мг/кг), тваринами 3-ї групи — препарат "Біпам" у дозі, що у 10 разів перевищує терапевтичну (80 мг/кг).

Враховуючи пероральний шлях уведення, рекомендований для розробленої лікарської форми — таблеток, тварин дослідної групи сенсibilізували за наступною схемою: свинкам 1-ї дослідної групи (0,008 г/кг) вводили препарат внутрішньошлунково по 2 краплі 3% суспензії препарату в 3% крохмальному слизу, свинкам 2-ї дослідної групи (0,08 г/кг) — по 2 краплі 30% суспензії препарату

Таблиця 1

Оцінка сенсibilізуючої дії препарату “Біпам” у морських свинок за допомогою тесту реакції специфічної агломерації лейкоцитів, n = 18

Група тварин	Число тварин	Показник агломерації лейкоцитів, %	P
Контроль	6	1,6±0,3	—
“Біпам”(0,008 г/кг)	6	1,6±0,2	>0,05
“Біпам” (0,08 г/кг)	6	1,7±0,2	>0,05

в 3% крохмальному слизу 1 раз на день протягом 30 днів і паралельно проводили нашірну сенсibilізацію. Для цього на вистрижену на лівому боці ділянку шкіри розміром 2x2 см наносили нашірно і злегка втирали шпателем по 1 краплі (сенсibilізуюча доза) розведеного препарату також протягом 30 днів. Свинок контрольної групи сенсibilізували за однотипною схемою: вводили внутрішньошлунково і на шкіру 3% крохмальний слиз в аналогічних кількостях.

На 10-й, 15-й і 30-й дні сенсibilізації здійснювали внутрішньошкірне алерготестування: свинкам і контрольної, і дослідної груп на новій, вистриженій на правому боці ділянці шкіри розміром 2x2 см, вводили дозволяючу дозу (10 крапель — 0,1 мл): свинкам 1-ї дослідної групи — внутрішньошкірно 0,1 мл 3% суспензії препарату у 3% крохмальному слизу, свинкам 2-ї дослідної групи — внутрішньошкірно 0,1 мл 30% суспензії препарату у 3% крохмальному слизу, свинкам контрольної групи — внутрішньошкірно 0,1 мл 3% крохмального слизу. Критерієм сенсibilізації служили відповідні прояви на шкірі.

У випадку негативних результатів додатково проводили сенсibilізацію ще 10 днів. По закінченні введення здійснювали друге внутрішньошкірне алерготестування.

Крім того, у цих тварин на 30-й день сенсibilізації брали кров і проводили діагностичні тести *in vitro* — реакцію специфічної агломерації лейкоцитів (РСАЛ) і реакцію альтерації нейтрофілів (РАН) [1, 6]. Також визначали число еозинофілів у крові на гематоло-

гічному аналізаторі. В динаміці вимірювали температуру тіла тварин у прямій кишці електронним медичним термометром МТ3001 і на вистриженій ділянці шкіри електротермометром ТПЄМ-1. Паралельно визначали масу тіла тварин.

Із специфічних методів для виявлення сенсibilізуючих властивостей препарату “Біпам” в окремій серії дослідів на сенсibilізованих морських свинках ставили кон’юнктивальну пробу [1]. З цією метою їм закапували 1 краплю 3% або 30% суспензії препарату “Біпам” на 3% крохмальному слизу у праве око, а у ліве контрольне — 1 краплю 3% крохмального слизу. Перебіг реакції здійснювали через 15 хв (швидка реакція) і через 24-48 год (реакція уповільненого типу) [1].

Результати та їх обговорення

Проведені дослідження показали, що пероральне введення препарату у відповідних дозах з одночасною нашірною аплікацією не змінює загальний стан тварин — вони помірно рухливі, харчова активність не порушена. Загибелі тварин не відмічалось. Маса тварин на протязі експерименту збільшувалась в усіх групах.

Температура тіла у прямій кишці і на поверхні шкіри практично не змінювалась у тварин контрольної групи і відповідала вихідним даним. Відмічалось лише підвищення температури на поверхні шкіри (на 10-й день — 37,8°C проти вихідних 36,9°C) і температури тіла у прямій кишці (на 15-й день — 39,3°C проти вихідних 38,0°C) з нормалізацією наприкінці досліду.

Температура тіла морських свинок у дослідній групі з препара-

том “Біпам” (0,008 г/кг) підвищувалась на 1,1°C; у досліді з препаратом (0,08 г/кг) зберігалась стабільною. Температура шкіри у морських свинок дослідних груп статистично достовірно знижувалась на 30-й день, але не відрізнялась від такої у контролі.

При внутрішньошкірному тестуванні на 10-й, 15-й і 30-й дні досліду суспензії препарату “Біпам” у двох дозах явищ подразнення, еритеми, інфільтрації, вогнищевих виразкоутворень або шелушіння шкіри в усіх групах не відмічалось.

Таким чином, при довготривалій комбінованій сенсibilізації препаратом “Біпам” у двох дозах протягом 30 днів були відсутні позитивні реакції шкіри. Відмічені коливання температури тіла і шкіри, враховуючи аналогічні зміни у контролі, зниження температури шкіри під впливом досліджуваного препарату у меншій дозі і відсутність порушень з боку маси тіла, що не могли бути пов’язані із алергізуючою дією препарату “Біпам”.

РСАЛ показала, що % агломерованих лейкоцитів у дослідних групах не перевищував аналогічних значень у контролі. Результати представлені у табл. 1.

Наведені у табл. 1 дані свідчать про відсутність сенсibilізуючої дії препарату “Біпам” у досліджуваних дозах, що визначається за тестом РСАЛ.

РАН, яка відображає ступінь алергічної дегенерації нейтрофілів і їх внутрішньоклітинних органел під впливом сенсibilізації препаратом “Біпам” у досліджуваних дозах, також свідчила про відсутність сенсibilізуючої дії (табл. 2).

Абсолютне число еозинофілів у дослідних групах статистично достовірно знижувалось на 67,8% у порівнянні з контролем ($P \leq 0,05$) (табл. 3).

Проведені дослідження показали, що препарат “Біпам” у дозах, що досліджувались, при одночасній пероральній сенсibilізації і сенсibilізації шкіри морських свинок протягом 30 днів не виявляє алергізуючої дії. Результати експерименту свідчать про

Таблиця 2
Оцінка сенсibiliзуючої дії препарату “Біпам” у морських свинок за допомогою тесту реакція альтерації нейтрофілів, n = 18

Група тварин	Число тварин	Показник ушкоджених нейтрофілів	P
Контроль	6	0,03±0,01	—
“Біпам” (0,008 г/кг)	6	0,05±0,02	>0,05
“Біпам” (0,08 г/кг)	6	0,04±0,02	>0,05

Таблиця 3
Вплив препарату “Біпам” на вміст еозинофілів у морських свинок, n = 18

Група тварин	Число еозинофілів, $\times 10^9$ /л	Відсоток і характер зрушення у порівнянні з контролем
Контроль	0,28±0,13	—
“Біпам” (0,008 г/кг)	0,09±0,01	-67,8%
“Біпам” (0,08 г/кг)	0,09±0,01	-67,8%

те, що через 15 хв після закапування суспензією препарату “Біпам” в жодній з морських свинок не спостерігається гіперемії, інфільтрації як слізної протоки, так і слизової кон’юнктиви і склери ока. При огляді контрольного ока, в який закапували 3% крохмальний слиз, будь-які зміни не від-

мічались. При огляді, проведеному через 24 і 48 год, також не знайдено ніяких змін з боку слизової очей.

Таким чином, проведена кон’юнктивальна проба показує, що препарат “Біпам” у досліджуваних дозах не викликає як алергічної реакції швидкого типу, так

і розвитку гіперчутливості уповільненого типу.

ВИСНОВКИ

1. Експериментально встановлено, що препарат “Біпам” не проявляє сенсibiliзуючої дії. За даними внутрішньошкірних проб: на 10-й, 15-й і 30-й дні сенсibiliзації реакції були негативними. Загальний стан тварин, маса тіла і температура тіла і шкіри практично не змінюється і відповідає вихідним даним, що опосередковано свідчить про відсутність алергічної схильності тварин.

2. Проведені діагностичні тести *in vitro* — РСАЛ, РАН, а також абсолютне число еозинофілів у крові тварин також підтвердили відсутність сенсibiliзуючої дії препарату “Біпам”.

3. Поставлена в окремі серії кон’юнктивальна проба на морських свинках як показник методу специфічної оцінки сенсibiliзуючої дії препарату “Біпам” показала, що препарат не викликає розвитку алергічних реакцій швидкого типу і гіперчутливості уповільненого типу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бутенко Г.М., Терешина О.П., Максимов Ю.М. та ін. Доклінічне вивчення сенсibiliзуючої дії лікарських засобів: Метод. рекомендації. — К., 2002. — 27 с.
2. Кармалита Е.Е., Юрьев К.Л. //Укр. мед. часопис. — 2007. — №5 (61). — С. 63-72.
3. Коваленко В.М., Сіренко Ю.М. //Укр. мед. часопис. — 2003. — №5 (37). — С. 97-101.
4. Олейникова Г.Л. //Рус. мед. журн. — 2008. — Т. 16, №21. — С. 1470-1474.
5. Подзолков В.И., Осадчий К.К. //Лечащий врач. — 2008. — №6. — С. 38-46.
6. Фрадкін В.Н. Аллергодиагностика *in vitro*. — М.: Медицина, 1975. — 142 с.
7. Mancía G., De Baker G. //Eur. Heart J. — 2007. — №28. — P. 1462-1536.
8. Messerli F.H., Grossman E. //Am. J. Cardiol. — 2004. — Vol. 93. — P. 7-12.
9. Morgan T.O., Anderson A.E., MacInnis R.J. //Am. J. Hypertens. — 2001. — Vol. 14, №3. — P. 241-247.
10. Wu S.C., Liu C.P., Chiang H.T. et al. //Heart Vessels. — 2004. — Vol. 19, №1. — P. 13-28.

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12. Тел. (57) 706-47-87. Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 29.11.2009 р.