

Рекомендована д.м.н., професором А.І.Березняковою

УДК 615.015:615.225.2

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ ДІЇ ФІТОКАРДИНУ. СЕДАТИВНИЙ ТА ДІУРЕТИЧНИЙ ЕФЕКТИ

Ю.Н.Авідзба, О.І.Залюбовська, В.В.Зленко
Національний фармацевтичний університет

У дослідженні загальних фармакологічних ефектів було встановлено, що одноразове внутрішньошлункове введення препарату «Фітокардин» у щурів у дозах 0,4 і 0,7 мл/кг (ця доза еквівалентна середній терапевтичній і вищій дозі для людини у перерахунку на щурів) чинить властиву лише для рослинних компонентів дозозалежну седативну дію у щурів, знижуючи дослідницьку і рухову активність у тесті «відкрите поле». При одноразовому введенні в дозі 0,4 мл/кг нормотензивним щурам фітокардин не викликає підвищення добового діурезу.

У численних клінічних дослідженнях показано, що досягти цільового зниження рівня артеріального тиску в значній частині хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) вдається при використанні комбінації двох і більше препаратів [5]. У Європейських рекомендаціях 2003 р. вперше знайшла відображення нова концепція низькодозової комбінації антигіпертензивних засобів. На відміну від звичайних препаратів з двома фіксованими компонентами дози обох компонентів низькодозової комбінації нижчі за середні терапевтичні.

При застосуванні комбінованої терапії з самого початку порівняно з іншими стратегіями лікування спостерігали достовірно меншу кількість побічних ефектів терапії. Так, у 2009 р. у США були презентовані перші дані досліджень, проведених з так званою поліпіл (polypill) – багатокомпонентною таблеткою, до складу якої ввели три антигіпертензивних засоби (атенолол, ніфедипін і тіазид), а також статин і ацетилсаліцилову кислоту. На думку авторів цього препарату, за його допомогою стане можливим доступно та ефективно контролювати більшість серцево-судинних ризик-факторів. Перші дослідження показали, що всі компоненти в таблетці працюють, а кількість побічних ефектів суттєво не збільшується [10].

Щорічно відмічаються принципові зміни у схемах лікування гіпертензії, які відображаються в Європейських, Американських і Британських рекомендаціях з профілактики та лікування АГ. Так, американські фахівці однозначно віддають перевагу діуретичним засобам. У тому випадку, коли тактика лікування потребує застосування двох препаратів,

одним з них, за Американськими рекомендаціями, має обов'язково бути тіазидовий діуретик. В Європейських рекомендаціях говориться про можливість застосування на початку терапії різних груп антигіпертензивних засобів у залежності від клінічної ситуації. Британські рекомендації, які базуються на вікових аспектах вибору антигіпертензивної терапії і характеризуються чіткою практичною спрямованістю, пропонують для пацієнтів молодого і середнього віку (до 55 років) антигіпертензивну терапію починати з інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (інгібіторів АПФ) або β-адреноблокаторів, а для пацієнтів віком від 55 і старше перевага повинна надаватися антагоністам кальцію або діуретичним засобам [4, 7, 9].

Розроблений вченими НФаУ препарат «Фітокардин» є комбінацією відомих лікарських засобів, що проявляють антигіпертензивну дію: еналаприл, індапамід, настойка кропиви собачої, глоду та екстракт хмелю. Раніше нами було досліджено вплив фітокардину на рівень артеріального тиску (АТ) у спонтанно гіпертензованих щурів. Дозування еналаприлу та індапаміду, що рекомендуються при прийомі однократної середньотерапевтичної дози препарату (4 мл), складають 2,5 і 0,625 мг відповідно, тобто дози в 4,0 рази нижче за добові середньотерапевтичні дози відповідних монопрепаратів [2, 3].

Раніше нами було встановлено, що у дослідній групі одноразове внутрішньошлункове введення препарату у мінімальній дозі 4 мл/кг викликає через 1 год достовірне зниження АТ на 14,6%, через 4 год зареєстровано максимальний ефект на рівні 25,7%. Протягом 22 год рівень АТ дуже повільно підвищується, залишаючись достовірно нижче від вихідної величини. Відновлення АТ відбувається через 24-28 год після введення препарату. За виразністю та тривалістю антигіпертензивної дії доза комплексу 4 мл/кг (2,5 мг/кг еналаприлу) відповідає дозі монопрепарату еналаприлу (20 мг/кг). Отже, фітокардин у діапазоні вивчених доз через 1 год після введення та протягом наступних 24-28 год спостереження виявляє дозозалежний антигіпертензивний ефект; у мінімальній дозі викликає достовірне зниження артеріального тиску [1].

Доцільність виявлення седативної та діуретичної дії фітокардину зумовлена тим, що до його скла-

Вплив одноразового внутрішньошлункового введення фітокардину на поведінкові реакції щурів у тесті «відкрите поле»

Групи	Дози, мл/кг	n	Кількісний облік			
			стойки	грумінг	болюси	число пересічених квадратів
Контроль, неліковані	–	12	7,71±1,11	1,25±0,31	1,44±0,23	22,82±2,73
Фітокардин	0,4	6	3,22±1,61 (58,41%)	1,33±0,62	1,50±0,22	11,22±1,81 (61,10%)
	0,7	6	2,30±1,51 (70,12%)	1,17±0,50	1,84±0,62	8,33±2,11 (71,21%)

Примітки: P ≤ 0,05 відносно контролю; n – кількість тварин у групах; в дужках – фармакологічний ефект у порівнянні з контролем, %.

ду входять екстракти хмелю, настойка кропиви собачої та нетіазидний діуретик – індапамід.

Метою роботи стало виявлення седативного та діуретичного ефектів нового комбінованого препарату «Фітокардину».

Експериментальна частина

Седативну дію вивчали в дослідах на 24 щурах-самцях масою 300-350 г за методом «відкрите поле», який належить до групи поведінкових методів вивчення фармакологічної активності психотропних засобів. Він дозволяє виявити загальну депримуєчу або стимулюєчу дію препарату на ЦНС і широко використовується для оцінки седативного, транквілізуючого, снодійного, нейролептичного ефектів. Збудливість тварин оцінюється за загальним рівнем рухової активності і настороженості, яка визначається орієнтовними рефlekсами і емоційним станом. У період акліматизації після перевезення з розплідника (2 тижні) і в ході експерименту тварини знаходились у віварії при 20-25°C, вологості не більше 50%, природному світловому режимі «день-ніч» в стандартних пластикових клітках на стандартному харчовому раціоні. Рандомізацію тварин з розподілом по групах проводили методом випадкових чисел. До початку дослідження їх не обмежували в прийомі води і їжі, під час експерименту – позбавляли їжі і води. Поведінкові реакції щурів вивчали, реєструючи протягом 3-х хв кількість стійок, вмивання, пересічення ними квадратів і дефекацій (по кількості болюсів). Фітокардин вводили одноразово внутрішньошлунково у дозах 0,4 мл/кг і 0,7 мл/кг, розводячи перед введенням водою у 10 разів для отримання «неефективної» концентрації спирту. Вибрані дози відповідають діапазону передбачуваних добових середньотерапевтичної (4 мл) і вищої добової (8 мл) доз фітокардину у людини в перерахунку для щурів. Через 30 хв після введення препарату оцінювали показники рухово-орієнтовно-емоційної реактивності щурів у «відкритому полі». Контролем служила група нелікованих тварин. Фармакологічний ефект розраховували за формулою: $(O - K) / K \times 100\%$, де O – середнє значення досліджуваного показника у дослідній групі щурів; K – середнє значення досліджуваного показника у контрольній групі нелікованих щурів.

Таблиця 2

Вплив одноразового внутрішньошлункового введення фітокардину на добовий діурез у щурів

Групи	Доза, мл/кг	n	Об'єм сечі за 24 год, мл
Контроль, інтактні	–	6	5,37±0,59
Фітокардин	0,4	8	7,04±0,79

Примітки: n – кількість тварин у групах.

Дослідження діуретичної активності проводилось на нормотензивних 14 щурах обох статей масою 200-250 г. До початку дослідження їх не обмежували у прийомі води і їжі, під час експерименту – позбавляли їжі і води. Фітокардин вводили внутрішньошлунково одноразово у дозі 0,4 мл/кг, яка відповідає гіпотетичній середньотерапевтичній добовій дозі для людини (4 мл) з врахуванням коефіцієнта перерахунку для щурів. Через 30 хв щурів поміщали в метаболічні клітки і збирали сечу протягом 24 год після введення препарату.

Результати та їх обговорення

При оцінці поведінкових реакцій щурів у «відкритому полі» встановлено, що одноразове внутрішньошлункове введення фітокардину викликає виражене дозозалежне зниження дослідницької активності (числа стійок) і спонтанної рухової активності (числа пересічених квадратів) відносно нелікованого контролю, не викликаючи значущих змін показників емоційної активності – число грумінгу і болюсів. Так, на фоні лікування розробленим препаратом спонтанна рухова активність у щурів знижується в меншій дозі у 2,6 рази, в більшій дозі – у 3,5 рази, дослідницька активність – у 2,4 і 3,3 рази відповідно (табл. 1).

Фармакологічні ефекти фітокардину по двох з чотирьох вивчених показників становлять для дози 0,4 мл/кг 61,1% та 58,4%, для дози 0,7 мл/кг – 71,2 і 70,1% відповідно.

У результаті дослідження діуретичної дії фітокардину встановлено, що об'єми зібраної за 24 год сечі у дослідній і контрольних групах щурів не мають достовірних відмінностей (табл. 2).

Отже, одноразове введення препарату «Фітокардин» не впливає на добовий діурез у щурів.

ВИСНОВКИ

При дослідженні загальних фармакологічних ефектів встановлено, що одноразове внутрішньошлункове введення препарату щурам у дозах 0,4 і 0,7 мл/кг (еквівалентні його середньотерапевтичній і вищій

дозам у людини в перерахунку на щурів) чинить властиву лише для рослинних компонентів дозозалежну седативну дію у щурів, знижуючи дослідницьку і рухову активність у тесті «відкрите поле».

При одноразовому введенні в дозі 0,4 мл/кг нормотензивним щурам фітокардин не викликає підвищення добового діурезу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авидзба Ю.Н., Залюбовская О.И., Сидора Н.В., Комиссаренко А.Н. // Укр. журн. клін. та лабораторної медицини. – 2011. – Т. 6, №4. – С. 158-162.
2. Авидзба Ю.Н., Гончаров Н.Ф., Залюбовская О.И., Зленко В.В. Антигипертензивный эффект комбинированного препарата «Фитокардин» // XVII Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». Сб. матер. конгр. (тез. докл.) – 12-16 апреля 2010 г. – М., 2010. – С. 560-561.
3. Гончаров Н.Ф., Авидзба Ю.Н., Комиссаренко А.Н. Определение токсичности фитокардина // XV Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». Сб. матер. конгр. (тез. докл.). – 14-18 апреля 2008 г. – М., 2008. – С. 611.
4. Bocker W., Hupf H., Grimm D. et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2000. – Vol. 36, №4. – P. 481-486.
5. Guidelines Committee. European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. // J. Hypertension. – 2003. – №21. – P. 1011-1053.
6. Lacaille-Dubois, Franck U., Wagner H. // Phytomedicine. – 2001. – Vol. 8, №1. – P. 47-52.
7. Mancía G., De Backer G., Dominiczak A. et al. // J. Hypertension. – 2007. – №25. – P. 1105-1187.
8. Mourad J., Waeber B., Zannad F. et al. // J. Hypertension. – 2004. – Vol. 22. – P. 2379-2386.
9. Wolf-Maier K., Cooper R.S., Kramer H. et al. // J. Hypertension. – 2004. – Vol. 43. – P. 10-17.
10. Yusuf S. // Lancet. – 2009. – Vol. 373. – P. 1341-1351.

УДК 615.015:615.225.2

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ФИТОКАРДИНА. СЕДАТИВНОЕ И МОЧЕГОННОЕ ДЕЙСТВИЕ

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

В исследовании общих фармакологических эффектов было установлено, что однократное внутрижелудочное введение препарата «Фитокардин» у крыс в дозах 0,4 и 0,7 мл/кг, эквивалентных средней терапевтической и высшей дозам для человека в пересчете на крыс, придает своеобразный для растительных компонентов дозозависимый эффект на крысах, снижая исследовательскую и двигательную активность в тесте «открытое поле». Однократное введение фитокардина у нормотензивных крыс в дозе 0,4 мл/кг не влияет на уровень артериального давления и на частоту сердечных сокращений и не приводит к увеличению суточного диуреза.

UDC 615.015:615.225.2

THE EXPERIMENTAL STUDY OF THE PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF PHYTOCARDIN. THE SEDATIVE AND DIURETIC EFFECTS

Yu.N.Avidzba, O.I.Zalyubovska, V.V.Zlenko

It has been found in the research of general pharmacological effects that a single intragastric administration of Phytocardin medicine by rats in the doses of 0.4 and 0.7 ml/kg (it is equivalent to the average therapeutic and higher doses for a human calculated for rats) has a dose-dependent effect, which is peculiar for the plant components, in rats and reduces research and locomotion in the «open field» test. A single administration of Phytocardin in normotensive rats in the dose of 0.4 ml/kg does not influence on the level of arteriotony and the heart rate and does not lead to increase of daily urine.