

ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ ВАЛАЦИКЛОВІРУ

Л.О.Бобрицька, Т.В.Андріанова*, О.В.Тимченко*

Національний фармацевтичний університет

Державне підприємство “Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції”*

Ключові слова: вірусні захворювання; валацикловір; таблетки “Герпевал 500”; гостра токсичність

Розглянуті загальні підходи до лікування і профілактики захворювань, викликаних вірусом простого герпесу. Представлена порівняльна характеристика сучасних протівірусних препаратів. Показано, що в даній групі найперспективнішим є валацикловір, який володіє високою біодоступністю порівняно з ацикловіром, що традиційно призначається для лікування вірусних захворювань. Представлені результати вивчення параметрів гострої токсичності лікарського препарату “Герпевал 500” у формі таблеток по 500 мг, вкритих оболонкою, виробництва ВАТ “Фітофарм”. За даними досліджень гострої токсичності ЛД₅₀ препарату становить 1,6 г/кг, що свідчить про його належність до IV групи “малотоксичних речовин”. Встановлено, що досліджуваний препарат за клінічною симптоматичною інтоксикацією тварин і кількісними параметрами гострої токсичності відповідає оригінальному препарату — “Вальтрекс” у формі таблеток по 500 мг, вкритих оболонкою, виробництва GlaxoSmithKline, Великобританія.

Провідне місце серед вірусних захворювань посідає інфекція, обумовлена вірусом простого герпесу (ВПГ). За даними ВООЗ від 90% до 98% населення нашої планети інфіковано цим вірусом, що пояснюється його широким розповсюдженням, довільною персистенцією вірусу в організмі інфікованого, значним поліморфізмом клінічних проявів, торпідністю до існуючих методик лікування [1, 3].

Сучасна медицина не має ефективних методів лікування, які дозволяють елімінувати вірус простого герпесу з організму людини. Тому існуючі методи лікування простого герпесу направлені перш за все на запобігання розвитку чи відновлення порушень, викликаних його активацією в організмі [5, 9].

Сьогодні в клінічній практиці для лікування захворювань, викли-

каних вірусом простого герпесу ВПГ-1 і ВПГ-2, широко застосовується ацикловір. Для нього характерні безпека і виражений клінічний ефект у 75-95% хворих, проте він має відносно низьку біодоступність (15-30%), що обмежує можливості його перорального застосування [7, 8]. Активний пошук нових препаратів сприяв створенню валацикловіру, який в організмі людини швидко і майже повністю перетворюється на ацикловір. При пероральному прийомі його біодоступність перевищує аналогічні параметри ацикловіру в 3-4 рази, що дозволяє зменшити кратність прийому з 5 до 1-2 разів на добу [6, 10].

На ринку України протигерпетичні лікарські засоби у переважній більшості представлені закордонними препаратами. Таким чином, існує необхідність створення ефективних, безпечних та

доступних за ціною вітчизняних лікарських засобів для лікування захворювань, викликаних вірусом герпесу.

Мета роботи полягала у доклінічному вивченні гострої токсичності [2, 11] препарату “Герпевал 500” та порівнянні його з референс-препаратом “Вальтрекс” у формі таблеток по 500 мг, вкритих оболонкою, виробництва GlaxoSmithKline, Велика Британія.

Матеріали та методи

Вивчення гострої токсичності таблеток “Герпевал 500” та референс-препарату “Вальтрекс” проводили на 36 білих нелінійних статевозрілих мишах обох статей масою 18-22 г, які утримувалися на стандартному харчовому раціоні віварію при вільному доступі до води при постійній вологості та температурному режимі [2]. Відбір тварин і формування експериментальних груп (6 груп по 6 тварин у кожній) проводилися методом “випадкових чисел”.

За 16-18 годин до початку експерименту мишей позбавляли їжі,

Л.О.Бобрицька — канд. фармац. наук, доцент кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Т.В.Андріанова — науковий співробітник лабораторії загальної фармакології Державного підприємства “Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції” (м. Харків)

Таблиця 1

Кількісні параметри гострої токсичності досліджуваних препаратів

Препарат	Доза*, г/кг	Кількість тварин, що загинули		ЛД ₅₀ , мг/кг
		кількість тварин	%	
Валацикловір	1,0	1	16,7	1,6 (1,1+2,1)
	1,5	3	50,0	
	2	4	66,7	
Вальтрекс	1,0	1	16,7	1,7 (1,2+2,2)
	1,5	2	33,3	
	2	4	66,7	

Примітка: * — дози наведені у перерахунку на валацикловір.

Таблиця 2

Вплив досліджуваних препаратів на масу тіла мишей

Препарат	Доза*, мг/кг	Маса тіла, г			
		початкова	3 доба	7 доба	12 доба
Валацикловір	1,0	19,4±0,6	19,5±0,7	20,8±0,6	22,3±0,5**
	1,5	20,7±0,7	20,7±0,3	20,7±0,7	22,7±0,7
	2,0	20,3±0,7	17,5±2,05	19,5±1,5	19,0±2,0
Вальтрекс	1,0	20,0±0,6	20,2±0,9	21,4±0,7	23,2±0,7**
	1,5	20,8±0,5	19,8±0,3	20,8±1,0	24,8±0,9**
	2,0	20,2±0,7	20,0±2,0	22,5±1,5	23,0±1,0

Примітки:

1) * — дози наведені у перерахунку на валацикловір;

2) ** — $p < 0,05$ достовірність результатів по відношенню до початкової маси.

залишаючи вільний доступ до води. Досліджувані препарати вводили мишам одноразово натщесерце внутрішньошлунково у вигляді водної суспензії таблеткової маси у дозі 1,0, 1,5 та 2,0 г/кг (за валацикловіром). Дозування препарату розраховували, виходячи з даних про середню смертельну дозу валацикловіру, яка при внутрішньошлунковому введенні мишам становить 1,5±2 г/кг [4].

Протягом 14 днів реєстрували час розвитку інтоксикації за клінічними ознаками, зміною маси тіла тварин та їх смертю, причому перші 6 годин тварини знаходилися під постійним контролем. Клінічні спостереження включали: контроль за зовнішнім станом мишей, особливостями їх поведінки, інтенсивністю і характером рухової активності, пілоерекцією, станом шкірного покриву, зміною дихання, вживанням води та корму, а також іншими показниками, які можуть бути використані для оцінки токсичності

досліджуваних препаратів [2]. Маса тіла тварин визначали до початку дослідження, а також на 3, 7 та 14 добу експерименту.

Середню смертельну дозу таблеток “Герпепвал 500” та референс-препарату “Вальтрекс” розраховували за методом Б.М.Штабського зі співавт. [4] шляхом регресійного аналізу, який дозволяє зробити кількісну оцінку рівня токсичності фармакологічних речовин.

Результати та їх обговорення

Результати кількісної оцінки параметрів гострої токсичності (табл. 1) свідчать, що при введенні досліджуваного та референтного препаратів клінічна симптоматика інтоксикації тварин протягом перших 6 годин характеризується дозозалежним порушенням рухової активності (атаксія, включаючи прострацію), уповільненим диханням, спазмами, клонічними судомами і летальними наслідками в першу добу спосте-

режень. Реєстрація загибелі тварин, які одержували досліджувані препарат у дозі 2 г/кг, починалась через 15 хвилин після його введення, а референс-препарату — через добу після введення.

Протягом всього часу експерименту не спостерігалось достовірного зниження маси у дослідних тварин (табл. 2). Через 14 діб у мишей, що вижили, відмічали приріст маси тіла в рамках фізіологічної норми.

Дані табл. 1 свідчать, що при внутрішньошлунковому введенні досліджуваного препарату “Герпепвал 500” та референс-препарату “Вальтрекс” у дозі 1,0, 1,5 та 2 г/кг (за валацикловіром) спостерігається подібна клінічна симптоматика гострої інтоксикації в ті ж самі часові проміжки.

Середня смертельна доза таблеток “Герпепвал 500” становить 1,6 г/кг і достовірно не відрізняється від такої референтного препарату (ЛД₅₀ 1,7 г/кг), а отже лікарський засіб належить до IV групи “малотоксичних речовин” відповідно до класифікації токсичності хімічних речовин.

У цілому одержані результати свідчать про те, що досліджувані препарат “Герпепвал 500” у формі таблеток по 500 мг, вкритих оболонкою, виробництва “Фітофарм” за клінічною симптоматичною інтоксикацією мишей і кількісними параметрами гострої токсичності відповідає закордонному прототипу — лікарському препарату “Вальтрекс” у формі таблеток по 500 мг, вкритих оболонкою, виробництва GlaxoSmith-Kline, Великобританія.

ВИСНОВКИ

1. Проведено вивчення параметрів гострої токсичності препарату “Герпепвал 500” у формі таблеток по 500 мг, вкритих оболонкою, виробництва ВАТ “Фітофарм”.

2. Встановлено, що середня смертельна доза досліджуваного препарату становить 1,6 г/кг, а отже відповідно до класифікації токсичних хімічних речовин він належить до IV групи “малотоксичних речовин”. За рівнем смертності та клінічної картини інток-

сикації препарат “Герпевал 500” “Вальтрекс” у формі таблеток по 500 мг, вкритих оболонкою, виробництва GlaxoSmithKline, Велика Британія.

ЛІТЕРАТУРА

1. Книженко О.В. //Клінічна фармація. — 2004. — Т. 8, №1. — С. 22-25.
2. Коваленко В.Н., Стефанов А.В., Максимов Ю.Н., Трахтенберг И.М. Доклинические исследования лекарственных средств. — К., 2001. — С. 78-107.
3. Панченко Л.А., Брусник С.В., Торяник И.И. и др. //Анали Мечниковського інституту. — 2002. — №2-3. — С. 89-92.
4. Штабский Б.М., Гжегоцкий М.И, Гжегоцкий М.Р. и др. //Гигиена и санитария. — 1980. — №10. — С. 49-51.
5. Chakrabarty A., Anderson N.J., Beutner R., Tyring S.K. //Skin Therapy Letter. — 2005. — Vol. 10, №1. — P. 458-471.
6. Jacobson M., Gallant J., Wang L. et al. //Antimicrob. Agents. Chemother. — 1994. — Vol. 38. — P. 1534-1540.
7. Lebrun — Vignes B. //Ann. Dermatol. Venerol. — 2002. — Vol. 129. — P. 708-715.
8. Ormrod D., Goa K. //Drugs. — 2000. — Vol. 59 (6). — P. 1317-1340.
9. Spurance S.L., Jones T.M., Blatter M.M. et al. //Antimicrob. Agents and Chemotherapy. — 2003. — Vol. 47 (3). — P. 1072-1080.
10. Perry C., Faulds A. //Drugs. — 1996. — Vol. 52 (5). — P. 754-772.
11. Weller S., Blum M., Doucette M. et al. //Clin. Pharmacol. Ther. — 1993. — Vol. 54. — P. 595-605.

Адреса для листування: 61168, м. Харків,
вул. Блюхера, 4. Тел. (572) 67-88-52.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 06.06.2011 р.