

УДК 612.084:16-092.9:615.099.092

ПОРІВНЯЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ БЕЗПЕКИ ПРЕПАРАТУ «КАПІКОР» ЗА УМОВ ГОСТРОГО ЕКСПЕРИМЕНТУ

Т.С.Жулай, С.К.Шебеко, О.І.Шевченко*

Національний фармацевтичний університет
Харківська медична академія післядипломної освіти*

Ключові слова: ендотеліальна дисфункція; мельдоній; γ -бутиробетайн; Капikor; гостра токсичність

A COMPARATIVE STUDY OF SAFETY OF "КАПИКОР" MEDICINE IN THE ACUTE EXPERIMENT

T.S.Zhulay, S.K.Shebeko, O.I.Shevchenko*

*National University of Pharmacy, Kharkov Medical Academy of Post-graduate Education**

Key words: endothelial dysfunction; Meldonium; γ -butyrobetaine; Kapikor; acute toxicity

One of the main causes in the pathogenesis of chronic ischemia is endothelial dysfunction. The combined use of precursors and analogues of carnitine (Meldonium and γ -butyrobetaine (GBB)) is an interesting decision in terms of optimization of modern anti-ischemic therapy. The concept presented formed the basis for development of the original regulator of the vascular endothelial function with the trade name "Kapikor" combining the advantages of Meldonium as a metabolic cytoprotector and GBB as an endothelial corrector. The results of the experimental research concerning the comparative study of "Kapikor" acute toxicity are presented in the article. "Kapikor" is similar to the reference drug "Mildronate" by its toxicological characteristics. The results of the preclinical study indicate that "Kapikor" is a practically non-toxic drug and allow referring it to the V-th toxicity class according to the K.K.Sidorov classification. This is the basis for further study of "Kapikor" for the purpose of its introduction into clinical practice as a drug with the metabolic action for treating diseases, in which the endothelial dysfunction occupies a leading position in the pathogenesis.

Основною причиною в структурі загальної смертності населення в світі є серцево-судинні захворювання (ССЗ): ні з якої іншої причини щорічно не вмирає стільки людей, скільки від ССЗ. За даними ВООЗ на їх частку припадає 31% від усіх випадків смерті в світі, що у 2012 р. склало 17,5 млн, а у 2030 р. прогнозовано збільшиться до 25 млн осіб [15].

Згідно зі статистичними даними Україна посідає одну з провідних позицій в Європі за показником передчасної смертності від кардіо-васкулярної патології. У 2014 р. на її частку припало 66% від усіх летальних випадків, при цьому стандартний коефіцієнт смертності склав 961 особу на 100 000 населення [11], що в середньому у 3 рази вище, ніж у більшості країн ЄС [12].

Однією з головних причин в патогенезі розвитку хроніч-

ної ішемії є ендотеліальна дисфункція ендотелію може бути самостійною причиною порушення кровообігу в органі, оскільки нерідко провокує ангіоспазм або тромбоз судин. З іншого боку, порушення регіонарного кровообігу (венозний застій, ішемія) також можуть призводити до дисфункції ендотелію. Найбільш «типовими» проявами даного стану в клінічній практиці є ішемічна хвороба серця і порушення мозкового кровообігу. Однак в літературі доведено тісний взаємозв'язок ендогенних кохлеовестибулярних розладів і дисфункції ендотелію, що в клінічній практиці проявляється тубарними розладами, ексудативними процесами в середньому і внутрішньому вусі і розвитком нейросенсорних порушень слуху.

У сучасній антиішемічній терапії широко відома метаболіч-

на концепція, яка має на увазі нормалізацію окиснювальних процесів (зниження окиснення жирних кислот і посилення окиснення глюкози) і, як наслідок, підвищення ефективності використання кисню. Однак дослідження останніх років довели надзвичайну важливість гемодинамічної концепції, головною метою якої є корекція дисфункції ендотелію судин та компенсація таким чином порушеного кровообігу. В підсумку обидва підходи підсилюють адаптацію тканин до функціонування за умов зниженої доставки кисню і, як наслідок, сприяють збереженню їх структури, цілісності і функціональної активності.

З огляду на багатовекторність патогенезу ішемічних станів останнім часом увагу фахівців привертають препарати політропної дії, що забезпечують цитопротекцію в несприятливих патофізіологічних умовах. Цікавим рішенням у плані оптимізації сучасної антиішемічної терапії шляхом комбінування метаболічної і гемодинаміч-

Т.С.Жулай – асистент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

О.І.Шевченко – канд. мед. наук, доцент кафедри перинатології, акушерства та гінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти

ної концепції є поєднане застосування попередників та аналогів карнітину – мельдонію та γ -бутиробетайну (ГББ). Фармакодинамічні переваги спільного застосування даних речовин характеризуються явищем синергетичного феномену у вигляді взаємного потенціювання їх ефектів. Представлена концепція лягла в основу розробки оригінального регулятора функції судинного ендотелію з бінарним механізмом дії препарату «Капікор», який об'єднав у собі переваги метаболічного цитопротектора мельдонію та ендотеліального коректора ГББ.

Усе вищевикладене обумовило доцільність проведення ряду експериментальних досліджень з поглибленого порівняльного вивчення токсичності та специфічної активності препарату «Капікор» для уточнення механізмів його метаболічної дії.

Матеріали та методи

Порівняльне експериментальне дослідження токсикологічних властивостей Капікору при одноразовому введенні було проведено в рамках науково-дослідної роботи «Доклінічне вивчення фармакологічних властивостей препарату «Капікор» на безпородних щурах обох статей». Всі дослідження проводилися відповідно до директиви Ради ЄС 86/609 ЕЕС від 24 листопада 1986 року про дотримання законів, постанов та адміністративних положень держав ЄС з питань захисту тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей [6, 7, 9, 11, 13, 14].

Основним зразком даного дослідження став препарат «Капікор» [2] виробництва АТ «Олайнфарм» (Латвія). Препарат випускається у капсулах і має такий склад (на 1 капсулу):

- мельдонію дигідрат 180 мг;
- гамма-бутиробетайну дигідрат 60 мг.

У якості референтного зразка був використаний препарат

«Мілдронат» 500 мг [3] виробництва АТ «Гриндекс» (Латвія) як оригінальний препарат мельдонію.

Вивчення гострої токсичності Капікору в порівнянні з Мілдронатом було проведено за методом найменших квадратів для пробіт-аналізу кривих летальності по В.Б.Прозоровському [8]. В експерименті були використані 60 білих нелінійних щурів обох статей масою 150-180 г, яких розподіляли на 10 піддослідних груп (1-10) по 6 тварин у кожній групі. Тваринам 1-5 груп вводили Капікор, тваринам 6-10 груп вводили Мілдронат одноразово внутрішньошлунково у дозах 1000, 2000, 3000, 4000, 5000 мг/кг відповідно для кожної групи. Клас токсичності Капікору і Мілдронату визначали згідно із загальноприйнятою класифікацією К.К.Сидорова [10].

Спостереження за тваринами проводилися протягом двох тижнів після одноразового введення тестового і референтного зразків. Протягом всього дослідження проводили лабораторне спостереження за виживанням піддослідних тварин, споживанням їжі і води, а також за проявами симптомів інтоксикації (у разі їх виникнення): за загальним станом, змінами положення тіла, станом шкіри, кольором слизових оболонок, температурою тіла і окремими симптомами (такими як міоз, сльозотеча, діарея, зміни кольору сечі і фекалій, сонливість, судоми і т. п.) [4].

Усіх тварин у разі загибелі, а також після закінчення дослідження піддавали розтину і проводили макроскопічний аналіз органів черевної порожнини з метою встановлення того, що летальність трапилась не внаслідок маніпуляційних помилок, а також для визначення можливої причини загибелі. Крім того, проводили зважування внутрішніх органів (головного мозку, серця, нирок, печінки, селезінки) і визначали їх масові коефіцієнти.

Для розрахунку середньої летальної дози (LD_{50}) через 14 днів визначали відсоток летальності в кожній групі і за допомогою таблиць, а також розрахунків відповідно до методу пробіт-аналізу кривих летальності по В.Б.Прозоровському, визначали значення LD_{50} [8].

Результати та їх обговорення

У ході дослідження гострої токсичності Капікору за умов одноразового в/ш введення у щурів було зафіксовано наступну картину інтоксикації: при введенні препарату в дозах 1000, 2000, 3000 мг/кг видимих ознак токсичного впливу даного препарату на функціональний стан тварин зареєстровано не було. Щури спокійно переносили введення досліджуваного препарату, при цьому їх зовнішній вигляд, загальний стан і поведінка залишалися без змін. Подальші спостереження не виявили в їх загальному стані і поведінці відхилень від норми.

При введенні Капікору в дозах 4000 і 5000 мг/кг в перші години спостережень у щурів відзначалася деяка слабкість, млявість, зниження рухової активності, зниження апетиту. Деякі щури перебували в малорухливому стані, реакція на зовнішні подразники була знижена, дихання прискорене. Протягом наступних 3-5 годин загальний стан і поведінка тварин поверталися до фізіологічної норми, а усі прояви інтоксикації зникали. На наступний день тварини вільно переміщалися по клітці, приймали воду і їжу, при цьому їх загальний функціональний стан повністю відповідав фізіологічній нормі.

Протягом дослідження не було зареєстровано жодного випадку летальності тварин в експериментальних групах (табл. 1).

Аналогічна картина спостерігалася при дослідженні токсикологічних властивостей Мілдронату за умов одноразового в/ш

Таблиця 1

Показники летальності щурів при вивченні гострої токсичності Капікору і Мілдронату при внутрішньошлунковому введенні (n=60)

Група, №	Доза, мг/кг	Кількість щурів у групі	Кількість загиблих щурів				
			1 доба	4 доба	7 доба	10 доба	14 доба
Капікор							
1	1000	6	0	0	0	0	0
2	2000	6	0	0	0	0	0
3	3000	6	0	0	0	0	0
4	4000	6	0	0	0	0	0
5	5000	6	0	0	0	0	0
Мілдронат							
6	1000	6	0	0	0	0	0
7	2000	6	0	0	0	0	0
8	3000	6	0	0	0	0	0
9	4000	6	0	0	0	0	0
10	5000	6	0	0	0	0	0

введення. Як і в попередньому випадку, деякі ознаки інтоксикації спостерігалися тільки при застосуванні препарату в високих дозах – 4000 та 5000 мг/кг протягом перших трьох годин спостереження. Надалі дані прояви зникали, і за результатами спостережень тварини набували звичайного фізіологічного стану, який знаходився в межах норми. Також як і при дослідженні гострої токсичності Капікору випадків летальності внаслідок одноразового застосування Мілдронату зафіксовано не було (табл. 1).

Протягом дослідження цих зразків також проводилося спостереження за динамікою маси тіла щурів. Було визначено збільшення маси тіла в середньому на 8,0% за інтервал часу 14 діб, але це не носило достовірного характеру в порівнянні з вихідними даними. Таким чином, негативного впливу на приріст маси тіла тварин на даному етапі досліджень не спостерігалось.

При вивченні токсикологічних характеристик Капікору після евтаназії щурів на 14 день експерименту було проведено патоморфологічне дослідження органів черевної порожнини та головного мозку. В ході макроскопічного вивчення внутрішніх органів всі тварини були ретельно обстежені на предмет наявності видимих патологічних ознак. При аналізі істотних відхилень від норми не спостерігалось. Видимі слизові оболонки блискучі, рожеві, рівні без відхилень від норми, лімфатичні вузли не збільшені, розташування органів звичайне, спайок виявлено не було. Всі макроскопічно обстежені органи (мозок, серце, нирки, печінка, селезінка) мали звичайні розміри, колір і щільність тканин. При розрахунку та аналізі показників масових коефіцієнтів внутрішніх органів тварин ймовірної динаміки змін не спостерігалось – всі показники знаходилися в межах фізіологічної норми (табл. 2).

Аналогічна картина спостерігалась при макроскопічному вивченні органів черевної порожнини тварин після одноразового введення Мілдронату. Всі показники масових коефіцієн-

тів внутрішніх органів також знаходилися в межах фізіологічної норми (табл. 2).

Відсутність летальності лабораторних тварин при в/ш введенні тестового і референтно-

Таблиця 2

Масові коефіцієнти внутрішніх органів щурів при вивченні гострої токсичності Капікору і Мілдронату при внутрішньошлунковому введенні (n=60)

Масовий коефіцієнт, %	Доза, мг/кг				
	1000	2000	3000	4000	5000
	Група, №				
	Капікор				
	1	2	3	4	5
Головний мозок	1,04±0,03	0,99±0,02	1,03±0,04	1,07±0,05	1,04±0,03
Серце	0,44±0,01	0,41±0,01	0,44±0,02	0,42±0,01	0,46±0,02
Нирка (права)	0,30±0,01	0,32±0,01	0,33±0,02	0,32±0,01	0,33±0,02
Селезінка	0,41±0,01	0,38±0,03	0,40±0,01	0,39±0,03	0,42±0,02
Печінка	3,44±0,09	3,48±0,08	3,42±0,09	3,43±0,07	3,47±0,09
	Мілдронат				
	6	7	8	9	10
Головний мозок	1,00±0,04	1,03±0,03	0,98±0,05	1,03±0,03	0,97±0,03
Серце	0,40±0,01	0,43±0,02	0,41±0,01	0,44±0,01	0,42±0,03
Нирка (права)	0,32±0,01	0,29±0,02	0,31±0,02	0,33±0,01	0,32±0,01
Селезінка	0,38±0,01	0,41±0,02	0,39±0,01	0,40±0,03	0,39±0,02
Печінка	3,45±0,09	3,40±0,07	3,46±0,08	3,45±0,10	3,43±0,09

го зразків не дозволяє розраховувати показники їх середніх летальних доз методом пробіт-аналізу і змушує вважати, що значення LD_{50} для кожного з досліджених зразків перевищує максимальну дозу, яку використовували в експерименті, тобто при в/ш введенні у щурів LD_{50} Капікору і Мілдронату більше 5000 мг/кг [1, 10]. Дане значення LD_{50} дозволяє віднести обидва вивчених зразки при дослідженню шляху введення за загальноприйнятою класифікацією К.К. Сидорова до V класу токсичності – практично нетоксичні речовини [10].

ВИСНОВКИ

Таким чином, за результатами проведених досліджень з

порівняльного вивчення гострої токсичності можна зробити наступні висновки:

1. Капікор за умов в/ш одноразового введення у щурів в інтервалі доз 1000-5000 мг/кг не чинить токсичного впливу на загальний стан і поведінку тварин, а також не викликає їх загибелі.

2. При даному шляху введення показник LD_{50} Капікору перевищує 5000 мг/кг.

3. За токсикологічними характеристиками Капікор ідентичний до референтного препарату Мілдронату, а саме – практично не чинить негативного впливу на загальний стан, поведінку, вживання їжі та масу тіла тварин; не впливає на аб-

солютну і відносну масу внутрішніх органів; не викликає видимих змін внутрішніх органів щурів; не викликає загибелі тварин.

4. Капікор є засобом практично нетоксичним і дозволяє віднести його за класифікацією К.К.Сидорова до V класу токсичності – практично нетоксичні речовини.

5. Усе вищевикладене може служити підставою для обґрунтування доцільності подальшого вивчення препарату «Капікор» з метою впровадження в клінічну практику як засобу метаболічної дії для лікування захворювань, в патогенезі яких провідне місце посідає ендотеліальна дисфункція.

ЛІТЕРАТУРА

1. Доклинические исследования лекарственных средств: Метод. рекоменд. / Под ред. А.В.Стефанова. – К.: Авиценна, 2002. – 528 с.
2. Інструкція для медичного застосування препарату «Капікор» [Електронний ресурс]. – Наказ МОЗ України №210 від 15.03.2013 р. – Режим доступу : <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=30553>.
3. Інструкція для медичного застосування препарату «Мілдронат» [Електронний ресурс]. – Наказ МОЗ України №1095 від 13.12.2010 р. – Режим доступу : <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=26765>.
4. Коваленко В.М., Стефанов О.В., Максимов Ю.М., Трахтенберг І.М. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів / В кн.: Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. чл.-кор. О.В.Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – С. 74-85.
5. Наказ МОЗ України №944 від 14.12.2009 р. «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів».
6. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика (видання офіційне) / О.Стефанов, Т.Бухтіарова, В.Коваленко та ін. – К.: Моріон, 2009. – С. 37-68.
7. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2014. Лікарські засоби. Доклінічні дослідження безпеки як підґрунтя клінічних випробувань за участю людини та реєстрації лікарських засобів (ІСН МЗ(R2)) / О.Нагорна, Т.Бухтіарова, Т.Талаєва та ін. – К.: МОЗ України, 2014. – 45 с.
8. Прозоровский В.Б. Практическое пособие по ускоренному определению средних эффективных доз и концентрации биологически активных веществ. – Санкт-Петербург, 1992. – 42 с.
9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. I. – М. : Гриф и К, 2012. – 944 с.
10. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / В кн.: Токсикология новых промышленных химических веществ. – М., 1973. – Вып. 13. – С. 47-57.
11. European Detailed Mortality Database [Electronic Resource]. – WHO, Regional Office for Europe, 2015. – Mode of access : <http://data.euro.who.int/dmdb>.
12. Eurostat regional yearbook 2012. – Luxembourg : Office of the European Union, 2012. – 213 p.
13. Good Laboratory Practice / OECD principles and guidance for compliance monitoring – OECD, 2005.
14. Guide for the care and use of laboratory animals. – 8-th ed. – Washington : The National Academies Press, 2011. – 246 p.
15. World Health Statistics 2012. – Geneva : WHO, 2012. – 176 p.

ПОРІВНЯЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ БЕЗПЕКИ ПРЕПАРАТУ «КАПІКОР» ЗА УМОВ ГОСТРОГО ЕКСПЕРИМЕНТУ**Т.С.Жулай, С.К.Шебеко, О.І.Шевченко*****Національний фармацевтичний університет, Харківська медична академія післядипломної освіти****Ключові слова: ендотеліальна дисфункція; мельдоній; γ-бутиробетайн; Капікор; гостра токсичність*

Однією з головних причин у патогенезі розвитку хронічної ішемії є ендотеліальна дисфункція. Цікавим рішенням у плані оптимізації сучасної антиішемічної терапії є поєднане застосування попередників та аналогів карнітину – мельдонію та γ-бутиробетайну (ГББ). Представлена концепція лягла в основу розробки оригінального регулятора функції судинного ендотелію – препарату «Капікор», який об'єднав у собі переваги метаболічного цитопротектора мельдонію та ендотеліального коректора ГББ. Наведені результати проведених експериментальних досліджень з порівняльного вивчення гострої токсичності Капікору. За токсикологічними характеристиками Капікор ідентичний референтному препарату «Мілдронат». Результати доклінічних досліджень свідчать про те, що Капікор є засобом практично нетоксичним і дозволяють віднести його за класифікацією К.К.Сидорова до V класу токсичності – практично нетоксичні речовини. Це служить підставою для обґрунтування доцільності подальшого вивчення препарату «Капікор» з метою впровадження в клінічну практику як засобу метаболічної дії для лікування захворювань, у патогенезі яких провідне місце посідає ендотеліальна дисфункція.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА «КАПИКОР» В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО ЭКСПЕРИМЕНТА**Т.С.Жулай, С.К.Шебеко, О.И.Шевченко*****Национальный фармацевтический университет, Харьковская медицинская академия последипломного образования****Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция; мельдоний; γ-бутиробетайн; Капикор; острая токсичность*

Одной из главных причин в патогенезе развития хронической ишемии является эндотелиальная дисфункция. Интересным решением в плане оптимизации современной антиишемической терапии является сочетанное применение предшественников и аналогов карнитина – мельдония и γ-бутиробетайна (ГББ). Представленная концепция легла в основу разработки оригинального регулятора функции сосудистого эндотелия – препарата «Капикор», который объединил в себе преимущества метаболического цитопротектора мельдония и эндотелиального корректора ГББ. Представлены результаты проведенных экспериментальных исследований по сравнительному изучению острой токсичности Капикора. По токсикологическим характеристикам Капикор идентичен референтному препарату «Милдронат». Результаты доклинических исследований свидетельствуют о том, что Капикор является средством практически нетоксичным и позволяют отнести его по классификации К.К.Сидорова к V классу токсичности – практически нетоксичные вещества. Это служит основанием для дальнейшего изучения препарата «Капикор» с целью внедрения в клиническую практику как средства метаболического действия для лечения заболеваний, в патогенезе которых ведущее место занимает эндотелиальная дисфункция.

Адреса для листування:
61057, м. Харків, вул. Пушкінська, 27.
Тел. (57) 706-30-72. E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 12.02.2016 р.