

ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ И РАЗДРАЖАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ СПИРОНОЛАКТОНА

Г.П. ВДОВИНА, Г.В. ГОЛДОБИНА, Н.В. БОЛОТСКАЯ, М.В. ВАСИЛЮК, А.А. БУРЛУЦКАЯ,
Е.А. ЗЕНКОВА, Т.А. КАПИТОНЕНКО

*ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации,
ул. Петропавловская, д. 26, г. Пермь, 614600, Россия*

Аннотация. Цель исследования – сравнительное исследование острой токсичности и местного раздражающего действия лекарственных препаратов спиронолактон, таблетки 25 мг (Россия) и верошпирон, таблетки 25 мг (Венгрия). *Материалы и методы исследования.* Объектом исследования являлись препарат спиронолактон, таблетки 25 мг (Россия) и оригинальный препарат Верошпирон, таблетки 25 мг (Венгрия). Острую токсичность изучали на белых беспородных мышах и крысах обоего пола. Местное раздражающее действие оценивали путем нанесения препаратов на слизистую оболочку глаза морской свинки. Животные были распределены по группам с помощью метода рандомизации. Исследование проводилось в соответствии с действующим Руководством по проведению доклинических исследований. *Результаты и их обсуждение.* Одинаковая клиника интоксикации мышей после введения обоих препаратов наблюдалась в опытах по изучению острой токсичности. Средняя летальная доза спиронолактона не отличалась от таковой у верошпирона. Проведенные исследования свидетельствуют об отсутствии различий по показателям острой токсичности между препаратом спиронолактоном и зарегистрированным препаратом-аналогом. По данным патоморфологических исследований у спиронолактона и препарата сравнения отсутствовало раздражающее действие в условиях острого опыта. Спинонолактон не оказывал местнораздражающего действия на слизистую глаз морской свинки. *Выводы.* Лекарственные препараты спиронолактон, таблетки 25 мг (Россия) и оригинальный препарат Верошпирон, таблетки 25 мг (Венгрия) являются эквитоксичными и местнораздражающим действием не обладают.

Ключевые слова: спиронолактон, токсичность, местнораздражающее действие, мыши, крысы.

ACUTE TOXICITY AND IRRITANT EFFECT OF SPIRONOLACTONE

G.P. VDOVINA, G.V. GOLDOBINA, N.V. BOLOTSKAYA, M.V. VASILYUK, A.A. BURLUTSKAYA,
E.A. ZENKOVA, T.A. KAPITONENKO

Perm State Medical University named after E. A. Vagner, Petropavlovskaya Str., 26, Perm, 614600, Russia

Abstract. The research purpose was to conduct a comparative study of acute toxicity and irritant effect of the Spironolactone, tablets 25 mg (Russia) and the Verospiron, tablets 25 mg (Hungary). *Materials and methods.* The object of the study was the drug Spironolactone (Russia) in comparison with the standard drug Verospiron, tablets 25 mg, made by "Gedeon Richter", Hungary. The investigations of acute toxicity were carried out on white nonlinear mice and rats of both sexes. Local irritant effect was assessed by applying drugs to the mucous membrane of the Guinea pigs eye. The animals were divided into groups using the method of randomization. The study was performed with morphological methods. The study was carried out in accordance with the current handbook for preclinical studies. *Results.* The same symptoms of intoxication of mice after the introduction of both drugs were observed in experiments in a case of the studying of acute toxicity. The average lethal dose of the Spironolactone was no different from that of the Verospiron. The studies showed that there was no difference in acute toxicity data between the Spironolactone and the registered drug. According to the data of pathomorphological investigations, the Spironolactone as well as the drug of comparison did not have irritating effect in terms of acute experience. The Spironolactone had no irritating effect on the mucosa of the Guinea pigs eye. *Conclusion.* The drugs Spironolactone, tablets 25 mg (Russia) and original drug Verospiron, tablets 25 mg (Hungary) are equitoxic. The drugs do not have irritating effect.

Keywords: spironolactone, toxicity, irritant effect, mice, rats.

Введение. В связи с Программой импортозамещения отечественные производители лекарственных средств внедряют в производство генерические лекарственные препараты, которые положительно зарекомендовали себя в медицинской практике. От оригинальных лекарственных средств они, как правило, отличаются составом вспомогательных веществ и технологией производства, что существенно может отразиться на их безопасности и терапевтической эффективности. В связи с этим изучение токсичности и биоэквивалентности препаратов-дженериков является актуальным. Диуретики занимают важное

место, прежде всего, в лечении *хронической сердечной недостаточности* (ХСН), что обусловлено их уникальными фармакологическими свойствами. *Спиронолактон* – калийсберегающий диуретик пролонгированного действия. Он применяется для лечения артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности и других состояний, сопровождающихся гиперальдостеронизмом [5, 11].

Цель исследования – сравнительное исследование острой токсичности и местно-раздражающего действия лекарственных препаратов спиронолактон, таблетки 25 мг (Россия) и верошпирон, таблетки 25 мг (Венгрия).

Материалы и методы исследования. Опыты проводились на нелинейных мышах и крысах обоего пола. Мыши в возрасте 9-12 недель имели массу 20-35 граммов, крысы массой 170-300 граммов были в возрасте 12-16 недель. Животных распределяли по группам методом случайной рандомизации. Все исследовательские работы выполнялись в соответствии с правилами по работе с лабораторными животными в Российской Федерации, а также с Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей [2, 3, 6]. Животных лишали корма на ночь перед взвешиванием и эвтаназией. Доступ к воде не ограничивали. Для изучения острой токсичности препараты вводили перорально через металлический атравматичный зонд в возрастающих дозах по методу Литчфилда-Уилкоксона в свежеприготовленной крахмальной слизи [1, 7, 8]. Для достижения больших доз препарата лекарственную форму вводили многократно с интервалами 30 минут на протяжении 3 часов [4, 10]. Контрольным животным вводили эквивалентные объемы крахмальной слизи. В ходе исследования животных взвешивали, оценивали их общее состояние, поведение, состояние шерстного покрова, рефлекторную активность, мышечный тонус. В конце эксперимента проводили морфологические исследования.

Исследование местного раздражающего действия изучалось при однократном нанесении на слизистую глаза морской свинки 50 мг измельченных таблеток спиронолактона и верошпирона. Оценивали изменения состояния конъюнктивы, роговицы, радужной оболочки, особенности выделений [4].

Результаты и их обсуждение. При изучении острой токсичности после введения обоих препаратов крысам в дозах от 500 до 2000 мг/кг поведение животных не изменялось. Признаков угнетения ЦНС не отмечалось. Сохранялись мышечный тонус, рефлексы, двигательная активность. Состояние шерстного покрова, слизистых также оставалось без изменений. Не было аномалии дыхания. Даже введение исследуемых препаратов в дозе 2000 мг/кг не приводило к гибели животных. Дальнейшее увеличение дозы не являлось целесообразным [4] и представляло определенные трудности. На протяжении 3 суток после применения исследуемых препаратов у крыс увеличилось потребление воды, повысился диурез. В ходе дальнейшего двухнедельного наблюдения не отмечалось изменения поведения и состояния животных. Прирост массы тела крыс, получавших спиронолактон и верошпирон, был одинаковым. На вскрытии в конце эксперимента не было отмечено морфологических изменений органов животных, получавших исследуемый и эталонный препараты, по сравнению с контрольными. Весовые коэффициенты внутренних органов также не отличались.

Иная картина наблюдалась при исследовании диуретиков на мышах. Введение обоих препаратов уже в дозе 500 мг/кг сопровождалось угнетением двигательной активности, нарушением координации движений. С увеличением дозы нарастало общее угнетение и нарушение координации, снижался мышечный тонус, шерсть становилась взъерошенной. При использовании токсических доз развивались атаксия, боковое положение и кратковременные приступы судорог икроножных мышц. Дыхание становилось частым, поверхностным, аритмичным, наступала гибель животных. Стоит отметить, что картина интоксикации была одинаковой при введении обоих препаратов, а средние летальные дозы статистически не отличались. Так, ЛД₅₀ (средняя летальная доза) спиронолактона составила 1000±78 мг/кг, а верошпирона – 1070±76 мг/кг. При этом гибель всех животных наблюдалась уже в дозе 1260 мг/кг независимо от препарата.

У выживших мышей в первые сутки отмечались заторможенность, вялость, отказ от корма. Однако, состояние животных, переживших интоксикацию исследуемыми препаратами, нормализовалось в течение суток. В дальнейшем оно не отличалось от такового в контрольной группе. Вскрытие спустя 14 дней после острого введения обоих препаратов не показало наличия каких-либо остаточных явлений, связанных с перенесенной интоксикацией.

При морфологическом исследовании пищеводов, желудков и кишечника животных не было выявлено изменений со стороны слизистой. Сохранялась физиологическая складчатость, розоватый цвет слизистой.

Результаты токсикометрии, данные наблюдений за экспериментальными животными на протяжении 14 дней после острого введения, а также данные некропсии – позволяют отнести препарат Спиронолактон к IV классу малотоксичных лекарственных веществ [9, 12], так как величина ЛД₅₀ попадает в соответствующий интервал токсичности (от 500 до 5000 мг/кг однократно через рот, крысы).

При однократном внесении 50 мг измельченных таблеток спиронолактона в конъюнктивальный мешок глаза морской свинки через 1 минуту появились слегка заметная гиперемия и незначительное сле-

зотечение. Такую реакцию можно расценить как реакцию на индифферентное механическое инородное тело [4]. Расширение сосудов конъюнктивы сохранялось не более 20 минут и все явления раздражения прошли в течение 40-45 минут. Следовательно, спиронолактон не обладает раздражающим действием на слизистую оболочку глаза морской свинки. Аналогичные изменения наблюдались и при введении препарата сравнения.

Выводы. Лекарственные препараты спиронолактон, таблетки 25 мг (Россия) и оригинальный препарат Верошпирон, таблетки 25 мг (Венгрия) являются эквитоксичными и относятся к IV классу малотоксичных лекарственных веществ. Оба препарата не обладают местнораздражающим действием.

Литература

1. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л.: Изд-во Медгиз, 1963. 151 с.
2. ГОСТ 33044-2014. Межгосударственный стандарт. Принципы надлежащей лабораторной практики (введен в действие Приказом Росстандарта от 20.11.2014 N 1700-ст).
3. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях: EST № 123 от 18 марта 1986 г. Страсбург.
4. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Изд-во Гриф и К, 2012. 944 с.
5. Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А. Антагонисты альдостерона. Современные представления о механизмах действия и эффектах спиронолактона // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017. №13(2). С. 263–269. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-263-269>
6. Приказ Минздрава России от 01.04.2016 N 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» (Зарегистрировано в Минюсте России 15.08.2016 №43232)
7. Прозоровский В.Б., Прозоровская М.П., Демченко В.М. Экспресс-метод определения средней эффективной дозы и ее ошибки // Фармакология и токсикология. 1978. № 4. С. 497–502.
8. Прозоровский В.Б. Практическое пособие по ускоренному определению среднеэффективных доз и концентраций биологически активных веществ. Спб.: НПП Альтернативная наука, 1992. 42 с.
9. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения // Токсикология новых промышленных химических веществ. 1973. Вып. 3. С. 47–51.
10. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Изд-во Медицина, 2005. 832 с.
11. Чельцов В.В., Мартынов А.И. Эффективность блокаторов минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон, эплеренон) при хронической сердечной недостаточности // Терапия. 2016. №1(5). С. 67–74
12. Hodge H. Clinical Toxicology of Commercial Products. Acute Poisoning. Ed. IV. Baltimore, 1975. 427 p.

References

1. Belen'kij Ml. JElementy kolichestvennoj ocenki farmokologicheskogo jeffekta [Elements of quantitative evaluation of pharmacological effect]. Leningrad: Izd-vo Medgiz, 1963. Russian.
2. GOST 33044-2014. Mezhhgosudarstvennyj standart. Principy nadlezhashhej laboratornoj praktiki [Principles of good laboratory practice [Interstate standard. Good Laboratory Practices] (vveden v dejstvie Prikazom Rosstandarta ot 20.11.2014 N 1700-st). Russian.
3. Evropejskaja konvencija o zashhite pozvonochnyh zhivotnyh, ispol'zuemyh dlja jeksperimentov ili v inyh nauchnyh celjah [European Convention for the protection of vertebrates used for experiments or other scientific purposes]: EST № 123 ot 18 marta 1986 g. Strasburg.
4. Mironov AN. Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskix issledovanij lekarstvennyh sredstv. Chast' pervaja. [Handbook for pre-clinical trials of drugs. Part one]. Moscow: Izd-vo Grif i K, 2012. Russian.
5. Podzolkov VI., Dragomireckaja NA. Antagonisty al'dosterona. Sovremennye predstavlenija o mehanizmah dejstvija i jeffektah spironolaktona [Aldosterone Antagonists. Modern Views on the Mechanism of Action and Effects of Spironolactone]. Racional'naja Farmakoterapija v Kardiologii. 2017;13(2):263-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-263-269>. Russian.
6. Prikaz Minzdrava Rossii ot 01.04.2016 N 199n «Ob utverzhenii Pravil nadlezhashhej laboratornoj praktiki» [On approval of the rules of good laboratory practice]. (Zaregistrirvano v Minjuste Rossii 15.08.2016 №43232). Russian.
7. Prozorovskij VB, Prozorovskaja MP, Demchenko VM. Jekspress-metod opredelenija srednej jeffektivnoj dozy i ee oshibki [Express method for determining the average effective dose and its error]. Farmakologija i toksikologija . 1978;4:497-502. Russian.
8. Prozorovskij VB. Prakticheskoe posobie po uskorennomu opredeleniju srednejeffektivnyh doz i koncentracij biologicheski aktivnyh veshhestv [Practical handbook to the accelerated determination of medium-

effective doses and concentrations of biologically active substances]. Saint-Petersburg: NPP Al'ternativnaja nauka, 1992. Russian.

9. Sidorov KK. O klassifikacii toksichnosti yadov pri parenteral'nyh sposobah vvedeniya [Classification of toxicity of poisons in parenteral administration]. Toksikologiya novyh promyshlennyh himicheskikh veshchestv. 1973;3:47-51. Russian.

10. Habriev RU. Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskikh veshchestv [Handbook for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances]. Moscow: Izd-vo Medicina, 2005. Russian.

11. Chel'cov VV, Martynov AI. Jefferektivnost' blokatorov mineralokortikoidnyh receptorov (spironolakton, jeplerenon) pri hronicheskoj serdečnoj nedostatochnosti [Effectiveness of blockers of the mineralocorticoid receptors]. Terapija. 2016;1(5):67-74. Russian.

12. Hodge H. Clinical Toxicology of Commercial Products. Acute Poisoning. Ed. IV. Baltimore, 1975.

Библиографическая ссылка:

Вдовина Г.П., Голдобина Г.В., Болотская Н.В., Василюк М.В., Бурлуцкая А.А., Зенкова Е.А., Капитonenko Т.А. Острая токсичность и раздражающее действие спиронолактона // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №5. Публикация 3-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-5/3-6.pdf> (дата обращения: 21.10.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16494. *

Bibliographic reference:

Vdovina GP, Goldobina GV, Bolotskaya NV, Vasilyuk MV, Burlutskaya AA, Zenkova EA, Kapitonenko TA. Ostraja toksichnost' i razdrzhajushhee dejstvie spironolaktona [Acute toxicity and irritant effect of spironolactone]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 Oct 21];5 [about 4 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-5/3-6.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16494.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-5/e2019-5.pdf>