



Токсикологическая характеристика антигипертензивных средств, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему

О.И. Авдеева¹, М.Н. Макарова¹, О.В. Афонькина¹, И.Е. Макаренко¹,
В.Г. Макаров¹, Г.Д. Капанадзе²

¹ – ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации», Ленинградская область

² – ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России», Московская область

Контактная информация: Авдеева Ольга Ильинична, avdeeva1376@yandex.ru

В статье обобщены экспериментально полученные данные о токсичности представителей различных групп ингибиторов системы РААС: ингибиторов ренина (алискирен), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (эналаприл, фозиноприл), блокаторов ангиотензин II (АТII) рецепторов (валсартан, лозартан, телмисартан, ирбесартан). Исследования токсичности проведены на аутбредных крысах при однократном и многократном (30 дней) внутрижелудочном введении в дозах, эквивалентных 1, 10 и 20 высшим терапевтическим для человека. По результатам исследований все изученные представители отнесены к классу малотоксичных лекарственных средств. Токсическое воздействие выявлено после многократного введения препаратов в дозах 10 и 20 высших терапевтических. Основные органы-мишени токсического воздействия: сердечно-сосудистая система, почки, в меньшей степени печень.

Ключевые слова: антигипертензивные средства, ингибиторы системы РААС, доклинические исследования, острая и хроническая токсичность на крысах.

Лекарственные препараты-ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) относятся к числу современных и наиболее эффективных антигипертензивных средств, обладающих ценными фармакологическими свойствами.

Ингибиторы РААС выгодно отличаются от других гипотензивных препаратов следующими свойствами: отсутствие синдрома отмены; отсутствие угнетения центральной нервной системы; эффективное уменьшение гипер-

трофии левого желудочка, что устраняет фактор риска развития ишемии миокарда; отсутствие влияния на обмен углеводов, благодаря чему их целесообразно назначать при сочетании артериальной гипертензии с сахарным диабетом (у этих больных они предпочтительнее); отсутствие нарушения обмена холестерина; отсутствие или минимальная выраженность угнетения половой функции, что обычно вызывается, например, тиазидными диуретиками, адреноблокаторами, симпатолитиками (резерпин,

октадин, метилдофа); повышение качества жизни больных, установленное в многочисленных исследованиях [1].

Сообщается о низкой токсичности препаратов-ингибиторов системы РААС [2, 3], однако, на наш взгляд, имеется недостаточно данных, характеризующих токсикологические свойства данной группы лекарственных средств (например, зачастую отсутствуют данные об острой токсичности), что недопустимо, учитывая «букет» заболеваний, сопутствующих гипертонической болезни, в частности, заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, обмена веществ и другие [4].

Целью данного исследования было обобщение экспериментально полученных данных о токсичности представителей различных групп ингибиторов системы РААС: ингибиторов ренина (алискирен); ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) (эналаприл, фозиноприл); блокаторов ангиотензин II (АТII) рецепторов (валсартан, лозартан, телмисартан, ирбесартан).

Материалы и методы

Исследования были проведены на аутбредных крысах (самцах и самках) массой 180-250 г, полученных из питомника РАМН «Рапполово». Животных содержали в стандартных условиях с соблюдением полноценного пищевого рациона и свободного доступа к воде. При изучении острой токсичности препараты вводили однократно внутрижелудочно, при изучении хронической токсичности препараты вводили ежедневно внутрижелудочно в течение 30 дней в дозах, эквивалентных 1, 10 и 20 высшим терапевтическим для человека. На 15-й день после однократного введе-

ния и через сутки после окончания курсового введения (31-й день) животных подвергали эвтаназии. Эвтаназия осуществлялась с помощью CO_2 -камеры.

Для оценки общетоксического действия препаратов регистрировали летальность животных в ходе эксперимента, клиническую картину интоксикации, динамику массы тела, показатели массовых коэффициентов внутренних органов, кроме того, после курсового введения оценивали гематологические и биохимические показатели периферической крови, проводили гистологическое исследование тканей внутренних органов. Гематологические показатели определяли в цельной крови с антикоагулянтом на гематологическом анализаторе «ABACUS juniorvet» (Австрия), биохимические показатели крови определяли на биохимическом анализаторе «А-25» (Испания) с использованием реагентов фирмы BioSystems (Испания) в сыворотке крови без следов гемолиза. Для гистологической обработки ткани внутренних органов очищали, заливали в парафин, нарезами, окрашивали гематоксилином и эозином и микроскопировали.

Статистический анализ выполнялся с помощью программного обеспечения Statistica 6.0 (StatSoft, USA).

Результаты и их обсуждение

Результаты изучения острой токсичности представлены в табл. 1 (приведены доступные литературные данные и полученные экспериментально).

Таким образом, по показателям средних летальных доз исследуемые препараты были отнесены к IV классу малотоксичных веществ по классификации Hodge и Sterner [9], $500 < \text{ЛД}_{50}$

Таблица 1

Летальные дозы препаратов-ингибиторов системы РААС при в/ж введении крысам

Препарат	Летальные дозы	
	По литературным данным	Экспериментальные
Алискирен	Нет данных	ЛД ₅₀ > 2000 мг/кг, ЛД ₁₀ = 900 мг/кг
Эналаприл	Нет данных	ЛД ₅₀ > 2000 мг/кг
Фозиноприл	Нет данных	ЛД ₅₀ > 2000 мг/кг
Валсартан	ЛД ₅₀ > 2000 мг/кг [5]	ЛД ₅₀ > 2000 мг/кг
Телмисартан	ЛД ₅₀ > 2000 мг/кг [6]	ЛД ₅₀ = 1100-1600 мг/кг
Лозартан	МПД = 2000 мг/кг [7]	ЛД ₅₀ > 2000 мг/кг МПД = 1000 мг/кг
Ирбесартан	ЛД ₅₀ > 2000 мг/кг [8]	ЛД ₅₀ > 2000 мг/кг

(в/ж, крысы) < 5000 мг/кг и к III классу умеренно опасных веществ $151 < \text{ЛД}_{50}$ (в/ж) < 5000 мг/кг по ГОСТ 12.1.007-76 [10].

Отмечены следующие основные признаки клинической картины интоксикации при применении исследуемых препаратов: угнетение общего состояния, гиподинамия, кратковременное угнетение дыхания, редко одышка, дезориентация, единичные случаи носового кровотечения, бледность или цианоз кожных покровов и видимых слизистых. Вскрытие погибших животных показало картину острой гипотензии на фоне острой сердечной недостаточности с отеком легких и головного мозга. После введения блокаторов АП II-рецепторов отмечена также острая почечная недостаточность.

Макроскопически у погибших животных регистрировали следующее: сердце дрябловатой консистенции, полости расширены, содержат большое количество темно-красной жидкой крови с небольшим количеством свертков. Клапаны сердца, крупных сосудов и пристеночный эндокард тонкие, глад-

кие, блестящие, полупрозрачные. Миокард на разрезе буровато-коричневатый, волокнистый, неравномерного кровенаполнения, с крупно- и мелкоочаговыми инфарктами. Легкие тестоватые, отечные. На разрезе ткань с большим количеством кровянисто-пенистого отделяемого с поверхности. С поверхности разреза печени стекает темная жидкая кровь. Головной мозг – форму сохраняет, резко отечный, извилины сглажены, борозды уплощены. На разрезе сохраняется правильное распределение серого и белого вещества. Сосуды мозговых оболочек и мозжечка полнокровны. После введения блокаторов АП II-рецепторов отмечено также неравномерно выраженное полнокровие (выраженное полнокровие мозгового слоя и малокровие коркового слоя) почек.

Вскрытие животных спустя 14 дней после однократного введения исследуемых препаратов показало, что блокаторы АП II-рецепторов в дозах 1500-2000 мг/кг оказали остаточное нефротоксическое действие. Токсическое воздействие остальных групп препаратов через 14 дней не определялось.

**Показатели токсического действия изученных
препаратов-ингибиторов системы РААС**

Препарат	Нефротоксическое действие	Гепатотоксическое действие
Алискирен	увеличение уровня креатинина на 35%; лейкоцитоз (в 1,5 раза)	увеличение уровня билирубина в 2 раза; зернистая белковая, очаговая и диффузная мелкокапельная жировая дистрофия, архитектоника гепатоцитов нарушена
Эналаприл Фозиноприл	Многочисленные очаговые изменения в виде дистрофии и некроза клубочков и проксимальных канальцев почки, наполнение эритроцитами собирательных трубок и в некоторых случаях дистальных канальцев, выявлялись очаги кортикального и субкортикального некроза. Более выражено у самцов	Незначительные очаговые дистрофические изменения гепатоцитов с расширением синусоидов, гиперемией центральных вен с редкими их тромбозами и дистрофическими или некротическими изменениями гепатоцитов вокруг них
Телмисартан	увеличение уровня мочевины в 2,5 раза; умеренно выраженные воспалительные изменения в клубочковом аппарате с вовлечением в процесс артериол	Архитектоника гепатоцитов не прослеживается, выраженная белковая дистрофия, мелкокапельная жировая дистрофия, выраженная воспалительная (лейкоцитарная) инфильтрация в передуктальных и периваскулярных зонах
Лозартан	1) лейкоцитоз (в 1,5 раза); 2) эритропения (у самцов на 30%, у самок на 15%); 3) снижение содержания гемоглобина (у самцов на 30%, у самок на 15%); 4) снижение гематокрита (у самцов на 30%, у самок на 25%); 5) увеличение уровня креатинина в 2 раза и мочевины в 3-4 раза; 6) обратимые изменения в почках в виде расширения сосудов, неравномерно выраженного венозно-капиллярного полнокровия коркового и мозгового вещества	Не обнаружено
Валсартан	увеличение уровня мочевины в 2-3 раза; выявлены морфологические проявления межпочечного нефрита: в интерстициальной ткани почки обнаруживаются очаги (инфильтраты) мононуклеарных элементов, окружающая ткань почки без выраженных морфологических изменений	Морфологическая картина паренхиматозной дистрофии печени: гистоархитектоника печени сохранена, в цитоплазме гепатоцитов определяются мелкие гранулы, которые заполняют всю цитоплазму. Полнокровие центральных вен
Ирбесартан	лейкоцитоз (в 1,5-2 раза); увеличение уровня креатинина в 4 раза и мочевины в 3 раза; очаговая и диффузная гиалиново-капельная белковая дистрофия извитых канальцев почек	Не обнаружено

Многokратное введение препаратов-ингибиторов системы РААС в дозах ВТД, 10 ВТД и 20 ВТД показало, что введение препаратов в дозах, эквивалентных ВТД для человека, не оказало токсического воздействия на организм подопытных животных. Динамика массы тела у всех животных была положительной, гематологические и биохимические показатели периферической крови не отличались от контрольных, при гистологическом исследовании в паренхиматозных клетках и строме внутренних органов развития дистрофических, деструктивных, очаговых склеротических изменений не обнаружено.

Введение препаратов в дозах, эквивалентных 10 и 20 ВТД, оказало токсическое воздействие в ткани печени и почек (табл. 2), кроме того, введение препаратов в дозе 10 ВТД привело к гибели 10-30% животных, а в дозе 20 ВТД – к гибели до 70% подопытных крыс, причиной чего явилась острая сердечная недостаточность, в единичных случаях – острый токсический гепатит.

Кроме того, многократное введение препаратов Телмисартан и Ирбесартан в дозах 10 и 20 ВТД привело к развитию выраженного переваскулярного и перцеллюлярного отека головного мозга, появлению глиоза.

Заключение

Таким образом, экспериментально показан схожий профиль токсичности препаратов, ингибирующих различные звенья системы РААС. В качестве основных органов-мишеней токсического воздействия следует назвать сердечно-сосудистую систему и почки, в качестве второстепенной мишени выступает печень. Также у блокаторов АПГ-рецепторов выявлена

способность вызвать отек головного мозга, что, однако, может быть следствием влияния на сердечно-сосудистую систему. В целом, препараты-ингибиторы системы РААС можно отнести к малотоксичным, при многократном (30 дней) введении в высших терапевтических дозах токсических эффектов не обнаружено.

Список литературы

1. **Штрыголь С.Ю.** Рациональная фармакотерапия артериальной гипертензии: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов к ангиотензину-II // Провизор. 2002. № 22. Available at: http://www.provisor.com.ua/archive/2002/N22/art_38.php
2. **Al-Mazroua H.A., Al-Rasheed N.M., Korashy H.M.** Downregulation of the cardiotrophin-1 gene expression by valsartan and spironolactone in hypertrophied heart rats in vivo and rat cardiomyocyte H9c2 cell line in vitro: a novel mechanism of cardioprotection // J. Cardiovasc. Pharmacol. 2013 Apr;61(4):337-44. doi: 10.1097/FJC.0b013e318283a565.
3. **Tabak F., Mert A., Ozaras R., Biyikli M., Ozturk R., Ozbay G., Senturk H., Aktuglu Y.** Losartan-induced hepatic injury // J. Clin. Gastroenterol. 2002. May-Jun;34(5):585-6.
4. **Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В.** Фармакотерапия гипертонической болезни. Часть 1 // Русский медицинский журнал. 1998. № 8. Available at: http://www.rmj.ru/articles_2303.htm.
5. Valsartan // Material Safety Data Sheet. <http://www.usp.org/pdf/EN/referenceStandards/msds/1708762.pdf> [электронный ресурс, свободный доступ, дата обращения 04.2013].

6. Telmisartan // Material Safety Data Sheet. <http://www.usp.org/pdf/EN/referenceStandards/msds/1643419.pdf> [электронный ресурс, свободный доступ, дата обращения 01.2014].
7. Losartan // Material Safety Data Sheet. http://www.pfizer.com/files/products/material_safety_data/PZ01099.pdf [электронный ресурс, свободный доступ, дата обращения 10.2013].
8. Avapro (irbesartan) tablets. In: FDA. Center for drug evaluation and research NDA 20-757/S-021. 2002. p. 1-25.
9. *Hodge H.C. Gosselin R.E., Smith R.P.* Clinical Toxicology of Commercial Products. Acute Poisoning. Ed. IV, Baltimore. 1975. 427 p.
10. ГОСТ 12.1.007-76. Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности.

Toxicological properties of antihypertensive drugs acting on the renin-angiotenzin system

O.I. Avdeeva, M.N. Makarova, O.V. Afonkina, I.E. Makarenko,
V.G. Makarov, G.D. Kapanadze

In article the data obtained experimentally on toxicity of representatives of various groups of inhibitors of system of RAAS are generalized: renin inhibitors (aliskiren), inhibitors of angiotenzintransformation enzyme (AAE) (enalapril, fosinopril), blockers angiotensin II (ATII) of receptors (valsartan, losartan, telmisartan, irbesartan). Researches of toxicity are conducted on the outbred rats at single and repeated (30 days) intragastric introduction in the doses equivalent of 1, 10 and 20 of highest to therapeutic for persons. By results of researches all studied representatives are carried to a class of low-toxic medicines. Toxic influence is revealed after repeated introduction of preparations in doses of 10 and 20 highest therapeutic. Main target organs of toxic influence: cardiovascular system, kidneys, liver is the minimal influenced.

Key words: antigipertenzive means, inhibitors of system of RAAS, preclinical researches, acute and chronic toxicity on rats.