

Экспериментальное исследование фармакологической безопасности лекарственных средств, применяемых для купирования лихорадочного синдрома в детском возрасте

К. Л. Крышень¹, А. Е. Мошков², М. Н. Демяновский¹, *М. А. Ковалева¹

¹Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ»,
ул. Заводская, д. 3, корп. 245, ГП Кузьмоловский, Всеволожский р-н, Ленинградская обл., 188663,
Российская Федерация

²ООО «ЛАБМГМУ»,
ул. Малая Пироговская, д. 13/1, Москва, 119435, Российская Федерация

Резюме. Изучение фармакологической безопасности лекарственных средств, применяемых в педиатрической практике, является важным этапом жизненного цикла препаратов. **Цель работы:** изучить профиль фармакологической безопасности рекомендованного в педиатрии режима дозирования фиксированной комбинации ибупрофена и парацетамола, а также монопрепаратов ибупрофена и парацетамола при их многократном пероральном введении ювенильным крысам, и провести сравнительную оценку полученных данных. **Материалы и методы:** оценку фармакологической безопасности проводили на аутбредных ювенильных крысах обоих полов. Исследовали два уровня доз каждого из препаратов — высшую терапевтическую дозу (ВТД), эквивалентную для ювенильных крыс, и дозу, превышающую эквивалентную терапевтическую дозу в три раза (3 ВТД). Животным вводили фиксированную комбинацию ибупрофена и парацетамола в форме суспензии из диспергируемых таблеток (100 мг ибупрофена + 125 мг парацетамола), ибупрофен в форме суспензии для приема внутрь, 100 мг/5 мл, и парацетамол в форме суспензии для приема внутрь, 120 мг/5 мл. Статистическую обработку проводили с помощью программного обеспечения Statistica 10.0. **Результаты:** на фоне введения ювенильным крысам ибупрофена показано увеличение концентрации мочевины крови у самок (ВТД) и у самцов (3 ВТД), у самок также было обнаружено небольшое количество лейкоцитов в моче. При введении парацетамола наблюдали увеличение содержания эритроцитов в моче у самцов крыс. Введение обоих монопрепаратов в дозе ВТД привело к снижению локомоторной активности животных. В отличие от монопрепаратов, фиксированная комбинация ибупрофена и парацетамола при введении ювенильным крысам не оказывала клинически значимого гепатотоксического и нефротоксического действия. Для всех исследуемых препаратов не было выявлено значимого влияния на сердечно-сосудистую и дыхательную системы. **Выводы:** установлен профиль фармакологической безопасности фиксированной комбинации ибупрофена и парацетамола при многократном пероральном введении ювенильным крысам, который не отличается, а в некоторых случаях является более благоприятным, чем профиль фармакологической безопасности монопрепаратов ибупрофена и парацетамола.

Ключевые слова: доклинические исследования; ювенильные крысы; фиксированная комбинация ибупрофен и парацетамол; гепатотоксичность; нефротоксичность; кардиотоксичность; нейротоксичность; дыхательная система

Для цитирования: Крышень КЛ, Мошков АЕ, Демяновский МН, Ковалева МА. Экспериментальное исследование фармакологической безопасности лекарственных средств, применяемых для купирования лихорадочного синдрома в детском возрасте. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(3):151–159. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-151-159>

***Контактное лицо:** Ковалева Мария Александровна; kovaleva.ma@doclinika.ru

Safety Pharmacology Study of Medicines Used for Febrile Syndrome Management in Children

K. L. Kryshen¹, A. E. Moshkov², M. N. Demyanovskiy¹, *M. A. Kovaleva¹

¹Research-and-manufacturing company “Home of Pharmacy”,
3/245 Zavodskaya St., Kuzmolovskiy, Vsevolozhskiy district, Leningrad region 188663, Russian Federation

²“LABMGMU LLC”,
13/1 Malaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russian Federation

Summary. Safety pharmacology studies of paediatric medicines are an important stage in the life cycle of drugs. **The purpose** of the study was to analyse and compare the safety pharmacology profiles of the recommended paediatric dosage regimens of a fixed ibuprofen (IBU)/paracetamol (PAR) combination and of IBU and PAR monopreparations following repeated oral administration of these products to juvenile rats. **Material and methods:** safety pharmacology was assessed in both male and female outbred juvenile rats. Two dose levels were used in the study—the highest treatment dose (HTD) equivalent for juvenile rats, and the three-times-equivalent therapeutic dose (3 HTD). The animals were given the fixed IBU/PAR combination in the form of suspension from dispersible tablets (100 mg IBU + 120 mg PAR), IBU in the form of oral suspension (100 mg/5 mL), and PAR in the form of oral suspension (120 mg/5 mL). Statistical processing was performed using Statistica 10.0 software. **Results:** unlike monopreparations, the fixed IBU/PAR combination did not have clinically significant hepatotoxic or nephrotoxic effects when administered to juvenile rats. Administration of IBU alone resulted in an increase in blood urea nitrogen concentration in female rats (HTD) and male rats (3 HTD), and a small amount of leucocytes in the urine of female rats. Administration of PAR resulted in an increase in the amount of red blood cells in the urine of male rats. Administration of the monopreparations at the HTD dose led to a decrease in the locomotor activity of the animals. No significant effect on the

cardiovascular or respiratory systems was observed for any of the products. **Conclusions:** the safety pharmacology profile of the fixed IBU/PAR combination after repeated oral administration to juvenile rats did not differ much from those of IBU and PAR used alone, and in some cases was even better.

Key words: preclinical studies; juvenile rats; ibuprofen/paracetamol fixed combination; hepatotoxicity; nephrotoxicity; cardiotoxicity; neurotoxicity; respiratory system

For citation: Kryshen KL, Moshkov AE, Demyanovskiy MN, Kovaleva MA. Safety pharmacology study of medicines used for febrile syndrome management in children. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(3):151–159. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-151-159>

***Corresponding author:** Mariya A. Kovaleva; kovaleva.ma@doclinika.ru

Одним из первых симптомов острых респираторных инфекций у детей является лихорадка. Лихорадкой считают аксиллярную температуру тела 37,5 °C и выше. Следует отметить, что среди всех жаропонижающих лекарственных средств только парацетамол (ПАР) и ибупрофен (ИБУ) рекомендованы для использования в педиатрической практике, поскольку полностью отвечают критериям высокой терапевтической эффективности и безопасности [1]. В современных рекомендациях препаратами выбора являются ПАР и ИБУ¹. Оба препарата имеют длительный опыт клинического применения. Фармакодинамика, фармакологическое действие, схемы применения, а также нежелательные реакции и органы-мишени изучены и описаны как для ПАР² [2–10], так и для ИБУ³ [11–16].

С точки зрения эффективности и возможности развития нежелательных реакций гораздо менее изучены фиксированные комбинации, применяемые в педиатрической практике для купирования лихорадки. Эффективность комбинированного применения препаратов с разным механизмом действия показана в доклинических исследованиях [17, 18]. Тем не менее анализ результатов доклинических исследований монопрепаратов (ПАР и ИБУ) [13, 15] и фиксированной комбинации ПАР и ИБУ не позволяет сделать однозначный вывод, является ли применение фиксированной комбинации оправданным с точки зрения повышения эффективности и безопасности. Следует отметить отсутствие опубликованных данных доклинических исследований для фиксированных комбинаций ПАР и ИБУ⁴.

Вместе с тем, поскольку данные препараты могут применяться пациентами вне стационара, выявление всего спектра нежелательных реакций

является необходимым условием прогноза профиля безопасности при применении препарата в педиатрической практике. Доклинические исследования препаратов для применения в педиатрической практике рекомендуется проводить на ювенильных животных, что позволяет смоделировать в эксперименте физиологические и патологические процессы, соответствующие детскому возрасту 1,5–5,0 года у людей.

Цель работы — изучить профиль фармакологической безопасности рекомендуемого режима дозирования в педиатрии фиксированной комбинации ибупрофена и парацетамола, а также монопрепаратов ибупрофена и парацетамола. Провести сравнительную оценку полученных данных.

Задачи исследования:

1. Оценить влияние фиксированной комбинации ИБУ и ПАР (ФКИП), монопрепаратов ИБУ и ПАР на функции почек, печени, сердечно-сосудистой, дыхательной систем, а также центральной нервной системы при многократном пероральном введении высшей терапевтической дозы (ВТД).

2. Оценить влияние ФКИП, ИБУ и ПАР на функции почек, печени, сердечно-сосудистой, дыхательной систем, а также центральной нервной системы при многократном пероральном введении трехкратной высшей терапевтической дозы (3 ВТД).

3. Провести сравнительный анализ нежелательных реакций, возникающих при применении ФКИП и монопрепаратов ИБУ и ПАР в дозах, соответствующих ВТД и 3 ВТД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемый препарат. В качестве ФКИП использованы диспергируемые таблетки, содержащие 100 мг ИБУ и 125 мг ПАР. Согласно

¹ Перечень ВОЗ основных лекарственных средств для детей. 4-е изд. ВОЗ; 2013. <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/ru/>

² Страчунский ЛС, Козлов СН. Нестероидные противовоспалительные средства. Методические рекомендации. Смоленск: СГМУ; 2007.

³ Product monograph. Ibuprofen Tablets USP, 200, 300, 400 mg. Control No.: 215539. Toronto, Ontario; 2018.

⁴ Поиск осуществлялся в базах данных NCBI PubMed, Scopus, PubChem, Google Scholar, материалах Food and Drug Administration, European Food Safety Authority, European Medicines Agency, European Chemicals Agency, National Library of Medicine — National Institutes of Health, eLIBRARY.RU, «КиберЛенинка», в данных паспортов безопасности химической продукции (Material Safety Data Sheet, MSDS), в инструкциях по медицинскому применению лекарственных препаратов. Результаты доклинического изучения комбинации ПАР и ИБУ на ювенильных животных в опубликованных материалах не найдено.

инструкции по медицинскому применению ВТД составляет 3 табл/сут для ребенка массой 20 кг⁵.

Препаратами сравнения служили:

- суспензия для приема внутрь, содержащая 120 мг/5 мл ПАР. Согласно инструкции по медицинскому применению ВТД составляет 40 мл (48 мг/кг) в сут для ребенка массой 20 кг⁶;

- суспензия для приема внутрь, содержащая 100 мг/5 мл ИБУ. Согласно инструкции по медицинскому применению ВТД составляет 22,5 мл/сут или 450 мг ибупрофена (22,5 мг/кг) для ребенка с массой тела 20 кг⁷.

Экспериментальные животные. Для оценки фармакологической безопасности использовались ювенильные аутбредные крысы в возрасте 2–4 недели (7 групп по 5 самцов и 5 самок в каждой). Возраст крыс в эксперименте соответствовал возрасту ребенка 1,56–4,80 года. Животные получены из питомника АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ». Исследование выполнено в соответствии с нормативными документами в области обращения с лекарственными препаратами, принципами надлежащей лабораторной практики (GLP) и гуманного обращения с позвоночными животными в эксперименте. Проведение всех исследований *in vivo* одобрено биоэтической комиссией АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» (закключение № БЭК 1.35/18 от 15 июня 2018 г.).

Животных содержали в стандартных условиях в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях, от 22 сентября 2010 г.⁸ Крыс содержали в стандартных прозрачных пластиковых клетках со стальными решетчатыми крышками и кормовыми углублениями, группами по 5 особей одного пола. В качестве подстилки в клетках использовали древесные гранулы.

Световой режим составил 12 ч света и 12 ч темноты. Полнорационный гранулированный комбикорм и воду давали животным *ad libitum* в кормовое углубление стальной решетчатой крышки клетки.

Способ введения и дозы. Препараты вводили крысам перорально (внутрижелудочно) с помощью металлического зонда. Для введения ФКИП таблетки предварительно измельчали и готовили суспензию таблеточной массы в дистиллированной воде. Курс введения всех препаратов составлял 5 сут в соответствии с рекомендуемой максимальной длительностью введения ФКИП. В клинической

практике ВТД для ФКИП, ПАР и ИБУ составляет 15 мг/кг + 18,8 мг/кг, 48 мг/кг и 22,5 мг/кг соответственно. Для эксперимента выбрали два уровня доз исследуемых препаратов — ВТД и 3 ВТД. Расчет доз проводили с использованием метаболических коэффициентов, учитывающих площадь поверхности тела⁹ [19]. Для расчета доз в эксперименте с учетом возраста масса тела ребенка была принята за 20 кг (коэффициент перерасчета для ребенка массой 20 кг — 25), а масса тела крысы — 0,07 кг (коэффициент перерасчета для ребенка массой 20 кг — 4,6). Таким образом, для ФКИП ВТД составила: (15 мг/кг ИБУ + 18,8 мг/кг ПАР) × 25 / 4,6 = 81,5 мг/кг ИБУ + 102,2 мг/кг ПАР. Для ПАР ВТД составила: 48 мг/кг ПАР × 25 / 4,6 = 260 мг/кг ПАР. Для ИБУ ВТД составила: 22,5 мг/кг ИБУ × 25 / 4,6 = 122,2 мг/кг ИБУ.

Методы оценки фармакологической безопасности препаратов. Для изучения фармакологической безопасности исследовали влияние препаратов на функции почек, печени, сердечно-сосудистой, дыхательной систем, а также центральной нервной системы (ЦНС).

Для определения нефротоксического действия препаратов оценивали показатели общего клинического анализа мочи с микроскопией осадка, а также биохимического анализа мочи и крови (креатинин, мочевины). Для сбора мочи животных помещали на 24 ч в метаболические клетки, после чего осуществляли сбор образцов через каждые 4 ч. Клинический анализ проводили на тест-полосках с помощью мочевого анализатора DocUReader2 («77Elektronika Kft», Венгрия).

При исследовании гепатотоксического действия препаратов проводили оценку гемостаза по показателю активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) (коагулометр двухканальный АПГ2-02-П, ООО «ЭМКО», Россия), а также по показателям биохимического анализа крови (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), креатинин, мочевины, общий белок, альбумины, лактатдегидрогеназа (ЛДГ)) на биохимическом анализаторе Random Access A-25, (BioSystems, Испания).

Для оценки влияния препаратов на сердечно-сосудистую систему проводили электрокардиографию с измерением частоты сердечных сокращений (ЧСС); интервалов RR, P, PQ, QRS, QT (электрокардиограф для ветеринарии «Поли-спектр-8/В», ООО «Нейрософт», Россия). Также проводили измерение артериального давления путем наложения

⁵ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=89ad34d1-c41d-445a-8582-91a44e0e697c&t=

⁶ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2e0f3419-8044-49b8-bbb0-e7cfd2d8c103&t=

⁷ https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8a669722-9591-4b7d-b91b-4466fb275ad9&t=

⁸ Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes.

⁹ Guidance for industry. Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers. FDA/CDER; 2005.

на хвост животного пневматической манжеты (система измерения артериального давления ML 125 NIBP, AD Instruments, Австралия). В качестве маркеров кардиотоксического действия использовали такие биохимические показатели крови, как креатинкиназа, АЛТ, АСТ и ЛДГ.

Влияние препаратов на дыхательную систему оценивали, измеряя частоту дыхательных движений с использованием пьезокерамического датчика для регистрации частоты дыхательных движений (AD Instruments, Австралия).

Для оценки возможного действия препаратов на центральную нервную систему проводили исследование поведения животных в установке «Открытое поле», неврологический дефицит и функциональное состояние вегетативной нервной системы оценивали с помощью функциональных тестов [20].

По окончании курса введения препаратов и проведения функциональных тестов животных подвергали эвтаназии в CO₂-камере в условиях постепенного заполнения камеры диоксидом углерода с последующим обескровливанием из полостей сердца. Процедуру взвешивания внутренних органов осуществляли на электронных весах «Adventurer» модель RV 214 (ОНАУС, Китай).

Статистический анализ. Данные проверяли на соответствие закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. В случае нормального распределения рассчитывали среднее значение и стандартную ошибку среднего (SEM). В случаях несоответствия данных закону нормального распределения рассчитывали медиану и квартильный размах. Для оценки данных с признаками нормального распределения использовали однофакторный дисперсионный анализ. Для последующего межгруппового сравнения использовали апостериорный критерий Тьюки. Для описания данных, не подчиняющихся закону нормального распределения, использовали непараметрический аналог дисперсионного анализа — критерий Краскела–Уоллиса с последующим применением межгруппового сравнения средних рангов или критерия Манна–Уитни. Статистически значимые различия отмечали при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Статистический анализ выполнен с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования фармакологической безопасности препаратов при пероральном введении ПАР, ИБУ и ФКИП ювенильным крысам в течение 5 сут позволили охарактеризовать токсическое действие препаратов на системы и органы.

Исследование гепатотоксического действия

При исследовании гепатотоксичности выявлено повышение АЧТВ в группах животных, получавших ВТД и 3 ВТД ПАР. Также отмечено снижение АЧТВ у самцов, получавших 3 ВТД ИБУ. Отмеченные изменения не являлись клинически значимыми. Данные, характеризующие влияние комбинации и монопрепаратов на функциональное состояние печени ювенильных крыс обоих полов, представлены в таблице 1.

Приведенные в таблице 1 данные свидетельствуют о том, что введение ПАР и ФКИП в обеих исследуемых дозах не оказывало клинически значимого влияния на биохимические показатели крови. Введение 3 ВТД ИБУ приводило к снижению белоксинтезирующей функции печени. Отмечено увеличение массовых коэффициентов печени у животных, получавших ВТД ПАР и ИБУ, а также 3 ВТД ИБУ. У животных, получавших ФКИП в обеих исследованных дозах, каких-либо значимых проявлений гепатотоксичности не выявлено.

Таким образом, на основании результатов биохимического исследования показано отсутствие токсического действия ФКИП на печень по сравнению с монопрепаратами.

Исследование нефротоксического действия

Оценку влияния препаратов на мочевыделительную систему проводили на основании ряда биохимических показателей и массового коэффициента почек (табл. 2).

По окончании курса введения препаратов (5 сут) отмечены повышение клиренса креатинина у самцов крыс, получавших ПАР в обеих исследованных дозах, и тенденция к снижению клиренса креатинина у самок крыс, получавших ВТД и 3 ВТД ИБУ. Данные изменения могут быть следствием нарушения скорости клубочковой фильтрации почек на фоне введения ПАР и ИБУ. Введение всех препаратов влияло на содержание компонентов осадка мочи самцов и самок, но это влияние было различным. Токсическое действие на состояние мочевыделительной системы самцов при введении ВТД и 3 ВТД ПАР проявлялось наличием эритроцитов в моче через 24 ч после последнего введения препарата. Введение ВТД ИБУ также оказывало токсическое действие на мочевыделительную систему самцов и самок: у самцов нефротоксическое действие приводило к повышению концентрации мочевины в крови, а у самок — к увеличению числа лейкоцитов. Введение ИБУ самкам в дозе 3 ВТД вызвало увеличение концентрации мочевины в крови, что также свидетельствовало о токсическом действии препарата на клубочковую фильтрацию почек.

Многokратное введение ВТД и 3 ВТД ФКИП самцам и самкам крыс не оказало влияния на содержание в моче эритроцитов/лейкоцитов, клиренс креатинина. Следует отметить, что введение ФКИП привело к увеличению массовых коэффициентов почек у самок (ВТД и 3 ВТД) и самцов (3 ВТД), к увеличению концентрации мочевины у самок (ВТД). Однако по совокупности представленных данных показано отсутствие выраженного токсического действия ФКИП на мочевыделительную систему по сравнению с монопрепаратами.

Изучение влияния на сердечно-сосудистую систему

Введение крысам ВТД и 3 ВТД всех трех препаратов не оказывало влияния на проводимость сердца при проведении ЭКГ и не влияло на биохимические показатели крови (ЛДГ, АСТ, АЛТ, клиренс креатинина).

Изучение влияния исследуемых объектов на дыхательную систему

Введение крысам ВТД и 3 ВТД всех трех препаратов не влияло на частоту дыхания.

Изучение влияния на функциональное состояние центральной нервной системы

Введение крысам ВТД и 3 ВТД всех трех препаратов не оказывало влияния на функциональное состояние нервной системы, оцениваемое в батарее тестов по Ирвину. ВТД ИБУ и ФКИП не влияли на функциональное состояние центральной нервной системы. Отмечалось снижение локомоторной активности крыс обоих полов в группах, получавших ВТД ФКИП, а также ВТД и 3 ВТД ПАР. Введение 3 ВТД ИБУ снижало локомоторную активность как самцов, так и самок. Результаты оценки влияния исследуемых препаратов на локомоторную активность животных представлены в таблице 3.

Таблица 1. Влияние парацетамола, ибупрофена и фиксированной комбинации парацетамола и ибупрофена на функциональное состояние печени и биохимические показатели ювенильных крыс

Table 1. The effect of paracetamol, ibuprofen, and the fixed paracetamol/ibuprofen combination on the liver function and blood chemistry of juvenile rats

Показатель	Доза, препарат						Контроль
	ВТД			3 ВТД			
	ФКИП	ПАР	ИБУ	ФКИП	ПАР	ИБУ*	
Самцы, n = 5							
Активированное частичное тромбопластиновое время, сек	8,6 ± 0,27	13,8 ± 0,50 ^{A,B}	10,4 ± 0,24 ^A	9,9 ± 0,51	14,5 ± 1,07 ^{A,B}	6,2 ± 0,35 ^A	9,5 ± 0,67
Общий белок, г/л	46,3 ± 1,04	46,0 ± 1,39	43,3 ± 1,05	43,4 ± 0,83	49,6 ± 0,73	32,6 ± 0,42 ^{A,B}	43,2 ± 1,81
Альбумин, г/л	26,3 ± 0,87 ^B	30,2 ± 0,47	30,4 ± 0,66	26,5 ± 0,92 ^B	32,5 ± 0,44	19,9 ± 1,03 ^{A,B}	30,5 ± 1,40
Массовый коэффициент печени, %	4,87 ± 0,14	5,04 ± 0,13	4,55 ± 0,13	4,88 ± 0,22	4,68 ± 0,10	5,75 ± 0,18 ^{A,B}	4,76 ± 0,19
Самки, n = 5							
Активированное частичное тромбопластиновое время, сек	9,4 ± 0,38	14,3 ± 1,10 ^{A,B}	8,3 ± 0,44	8,5 ± 0,34	11,7 ± 1,52	10,4 ± 0,30	8,8 ± 0,76
Общий белок, г/л	43,5 ± 0,50	48,3 ± 1,51	46,0 ± 1,94	47,9 ± 2,61	53,8 ± 1,30	33,8 ± 2,57 ^{A,B}	44,4 ± 1,78
Альбумин, г/л	28,1 ± 0,80	31,5 ± 1,01	29,2 ± 1,36	25,4 ± 1,20 ^A	31,9 ± 0,17 ^B	16,9 ± 1,49 ^{A,B}	30,7 ± 0,66
Массовый коэффициент печени, %	4,61 ± 0,09	5,05 ± 0,20 ^A	5,28 ± 0,03 ^A	4,84 ± 0,17	4,73 ± 0,14	6,03 ± 0,53 ^{A,B}	3,99 ± 0,04

Примечание. ВТД — высшая терапевтическая доза; ФКИП — фиксированная комбинация ибупрофена и парацетамола; ПАР — парацетамол; ИБУ — ибупрофен. Представлены средние и стандартные ошибки среднего ($\pm$ SEM). ^A — статистически значимое отличие от контрольной группы (уровень статистической значимости $p < 0,05$; тест Тьюки); ^B — статистически значимое отличие от других групп, получавших эквивалентные ВТД ($p < 0,05$; тест Тьюки).

* Один самец, получавший ИБУ 3 ВТД, пал на 6-е сут исследования, $n = 4$.

Note. ВТД—highest treatment dose; ФКИП—ibuprofen/paracetamol fixed combination; ПАР—paracetamol; ИБУ—ibuprofen. The table gives mean and standard errors of the mean ($\pm$ SEM). ^A statistically significant difference from the control group (significance level $p < 0.05$; Tukey's test); ^B statistically significant difference from the other groups that were given equivalent HTDs ($p < 0.05$; Tukey's test).

* One male rat that was given IBU at 3 HTD died on day 6 of the study, $n = 4$.

Таблица 2. Влияние парацетамола, ибупрофена и фиксированной комбинации парацетамола и ибупрофена на мочевыделительную систему ювенильных крыс

Table 2. The effect of paracetamol, ibuprofen, and the fixed paracetamol/ibuprofen combination on the urinary system of juvenile rats

Показатель	Доза, препарат						Контроль
	ВТД			3 ВТД			
	ФКИП	ПАР	ИБУ	ФКИП	ПАР	ИБУ*	
Самцы, n = 5							
Эритроциты, клеток/мкл	0,0 (0,0;0,0)	50,0 (50,0;300,0) ^C	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)	50,0 (50,0;50,0) C	5,0 (0,0;10,0)	0,0 (0,0;0,0)
Клиренс креатинина, мкл/мин	3,02 ± 0,62	7,61 ± 1,29 ^{AB}	2,27 ± 0,57	3,67 ± 0,62	8,10 ± 0,36 ^{AB}	2,20 ± 0,98	3,23 ± 0,74
Мочевина, ммоль/л	7,0 ± 0,61	5,0 ± 0,45	13,6 ± 2,81 ^{A,B}	6,7 ± 0,48	4,8 ± 0,15	6,5 ± 0,68	4,1 ± 0,66
Массовый коэффициент почек, %	1,40 ± 0,04	1,35 ± 0,03	1,48 ± 0,04	1,57 ± 0,05 ^{AB}	1,31 ± 0,03	1,43 ± 0,04 ^{A,B}	1,34 ± 0,05
Самки, n = 5							
Лейкоциты, клеток/мкл	25,0 (25,0;75,0)	25,0 (0,0;25,0)	75,0 (25,0;75,0) ^C	25,0 (25,0;25,0)	0,0 (0,0;0,0)	25,0 (25,0;25,0)	0,0 (0,0;25,0)
Клиренс креатинина, мкл/мин	3,98 ± 0,79	2,39 ± 0,65	0,32 ± 0,06 ^B	3,67 ± 0,69	4,02 ± 0,80	1,24 ± 0,34 ^B	2,40 ± 0,24
Мочевина, ммоль/л	7,1 ± 0,69	7,0 ± 0,39	5,3 ± 0,59	8,0 ± 0,79 ^A	5,9 ± 0,31	13,4 ± 1,61 ^{A,B}	3,7 ± 0,40
Массовый коэффициент почек, %	1,54 ± 0,10 ^{A,B}	1,25 ± 0,07	1,37 ± 0,04	1,54 ± 0,06 ^A	1,22 ± 0,04 ^B	1,51 ± 0,07 ^A	1,13 ± 0,02

Примечание. ВТД — высшая терапевтическая доза; ФКИП — фиксированная комбинация ибупрофена и парацетамола; ПАР — парацетамол; ИБУ — ибупрофен. Представлены медианы и квартильный размах, средние и стандартные ошибки среднего ($\pm$ SEM). ^A — статистически значимое отличие от контрольной группы ($p < 0,05$; тест Тьюки); ^B — статистически значимое отличие от других групп, получавших эквивалентные ВТД ($p < 0,05$; тест Тьюки), ^c — статистически значимое отличие от контрольной группы (уровень статистической значимости $p < 0,05$; тест Манна–Уитни).

* Один самец, получавший ИБУ 3 ВТД, пал на 6-е сут исследования, $n = 4$.

Note. ВТД—highest treatment dose; ФКИП—ibuprofen/paracetamol fixed combination; ПАР—paracetamol; ИБУ—ibuprofen. The table gives medians and inter-quartile ranges, mean and standard errors of the mean ($\pm$ SEM). ^A statistically significant difference from the control group ($p < 0.05$; Tukey's test); ^B statistically significant difference from the other groups that were given equivalent HTDs ($p < 0.05$; Tukey's test), ^c statistically significant difference from the control group (significance level $p < 0.05$; Mann–Whitney U test).

* One male rat that was given IBU at 3 HTD died on day 6 of the study, $n = 4$.

Представленные данные свидетельствуют о том, что локомоторная активность снижалась при введении всех трех препаратов в обеих дозах. Описанный эффект был более выражен у самок, особенно в отношении количества пристеночных стоек. Зависимости от дозы не выявлено (табл. 3).

Сводные результаты оценки фармакологической безопасности исследуемых препаратов представлены в таблице 4, в которой приведены клинически значимые изменения, которые позволили сделать вывод о профиле фармакологической безопасности ФКИП.

По совокупности представленных данных установлено, что введение ИБУ в исследуемых дозах оказывало токсическое действие на мочевыделительную систему, которое выражалось в повышении концентрации мочевины крови (самцы ВТД

и самки 3 ВТД). При микроскопическом исследовании осадка мочи у самок, получавших препарат в дозе ВТД, наблюдали увеличение количества лейкоцитов. Выявлено гепатотоксическое действие при введении ИБУ лабораторным животным в дозе 3 ВТД. Снижение концентрации общего белка и альбумина может свидетельствовать о нарушении синтетической функции печени. Анализ поведения животных в тесте «Открытое поле» позволяет сделать вывод о нарушении локомоторной активности у самцов, получавших ИБУ в обеих исследуемых дозах. Влияния на дыхательную и сердечно-сосудистую системы в эксперименте не установлено. В целом представленные данные согласуются с данными научной литературы. В исследованиях на крысах показано, что ИБУ может оказывать токсическое действие на функции почек и печени [21]. Следует

Таблица 3. Влияние парацетамола, ибупрофена и фиксированной комбинации парацетамола и ибупрофена на локомоторную активность ювенильных крыс

Table 3. The effect of paracetamol, ibuprofen, and the fixed paracetamol/ibuprofen combination on the locomotor activity of juvenile rats

Показатель	Доза, препарат						Контроль
	ВТД			3 ВТД			
	ФКИП	ПАР	ИБУ	ФКИП	ПАР	ИБУ*	
Самцы, n = 5							
Количество посещенных квадратов	27,2 ± 5,09	17,4 ± 1,69 ^A	28,8 ± 2,27	33,0 ± 1,70	19,8 ± 1,62 ^A	24,6 ± 3,53	36,2 ± 3,77
Количество пристеночных стоек	8,2 ± 2,40	4,6 ± 1,47 ^A	11,0 ± 1,82	5,6 ± 1,03 ^A	4,4 ± 0,60 ^A	4,8 ± 1,07 ^A	14,4 ± 0,93
Самки, n = 5							
Количество посещенных квадратов	30,2 ± 5,77	21,6 ± 1,03 ^A	35,4 ± 1,12	24,6 ± 4,63 ^A	22,6 ± 0,93 ^A	24,6 ± 2,86 ^A	42,2 ± 1,46
Количество пристеночных стоек	2,6 ± 0,93 ^{A,B}	4,4 ± 0,93 ^A	9,2 ± 1,36	5,0 ± 2,02 ^A	6,4 ± 0,68	6,0 ± 1,52	10,8 ± 1,07

Примечание. ВТД — высшая терапевтическая доза; ФКИП — фиксированная комбинация ибупрофена и парацетамола; ПАР — парацетамол; ИБУ — ибупрофен. Представлены средние и стандартные ошибки среднего ($\pm$ SEM). ^A — статистически значимое отличие от контрольной группы (уровень статистической значимости $p < 0,05$; тест Тьюки); ^B — статистически значимое отличие от других групп, получавших эквивалентные ВТД ($p < 0,05$; тест Тьюки).

* Один самец, получавший ИБУ 3 ВТД, пал на 6-е сут исследования, $n = 4$.

Note. ВТД—highest treatment dose; ФКИП—ibuprofen/paracetamol fixed combination; ПАР—paracetamol; ИБУ—ibuprofen. The table gives mean and standard errors of the mean ($\pm$ SEM). ^Astatistically significant difference from the control group (significance level $p < 0.05$; Tukey's test); ^B statistically significant difference from the other groups that were given equivalent HTDs ($p < 0.05$; Tukey's test).

* One male rat that was given IBU at 3 HTD died on day 6 of the study, $n = 4$.

Таблица 4. Изменения, наблюдаемые при введении парацетамола, ибупрофена и фиксированной комбинации парацетамола и ибупрофена ювенильным крысам

Table 4. Changes observed following administration of paracetamol, ibuprofen, and the fixed paracetamol/ibuprofen combination to juvenile rats

Система	Доза, препарат					
	ФКИП		ПАР		ИБУ	
	ВТД	3 ВТД	ВТД	3 ВТД	ВТД	3 ВТД
Мочевыделительная система	—	—	М: ↑ЭР F: —	М: ↑ЭР F: —	М: ↑ Мочевина крови F: ↑ЛЕЙ	М: — F: ↑ Мочевина крови
Печень	—	—	—	—	—	М: ↓ОБ, ↓АЛБ F: ↓ОБ, ↓АЛБ
Сердечно-сосудистая система	—	—	—	—	—	—
Дыхательная система	—	—	—	—	—	—
Центральная нервная система	М: — F: ↓ЛА	М: ↓ЛА F: ↓ЛА	М: ↓ЛА F: ↓ЛА	М: — F: ↓ЛА	М: — F: ↓ЛА	М: — F: ↓ЛА

Примечание. ВТД — высшая терапевтическая доза; ФКИП — фиксированная комбинация ибупрофена и парацетамола; ПАР — парацетамол; ИБУ — ибупрофен; М — самцы, F — самки, «—» — отсутствие изменений по сравнению с контролем, ↓ — значимое снижение показателя (уровень статистической значимости $p < 0,05$), ↑ — значимое повышение показателя ($p < 0,05$), ЭР — эритроциты, ЛЕЙ — лейкоциты, ОБ — общий белок, АЛБ — альбумин, ЛА — локомоторная активность.

отметить, что в ходе исследования в группе, получавшей ИБУ в дозе 3 ВТД, пало одно животное. Причиной гибели стал фибринозный перитонит, развившийся в результате образования прободной язвы толстой кишки. Повышенная чувствительность лабораторных крыс к ulcerогенному действию нестероидных противовоспалительных препаратов описана в литературе [22].

При многократном пероральном введении ПАР в обеих исследуемых дозах установлено увеличение количества эритроцитов в моче. Данные изменения наблюдали только у самцов. В литературе представлено ограниченное количество данных, свидетельствующих о развитии хронической почечной недостаточности при длительном введении крысам ПАР [23]. Влияния на дыхательную

и сердечно-сосудистую системы и печень в эксперименте не установлено. Анализ поведения животных в тесте «Открытое поле» позволяет сделать вывод о нарушении локомоторной активности у самцов и самок крыс (ВТД и 3 ВТД), получавших ПАР.

Многократное пероральное введение ювенильным крысам ФКИП в обеих дозах не оказывало токсического действия на печень, мочевыделительную, сердечно-сосудистую и дыхательную системы. При введении ФКИП самцам крыс в дозе 3 ВТД, а также у самок в дозе ВТД и 3 ВТД установлено снижение локомоторной активности. Отсутствие опубликованных данных доклинических исследований фармакологической безопасности фиксированных комбинаций ИБУ и ПАР на ювенильных крысах не позволяет провести сравнительный анализ данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование фармакологической безопасности ФКИП на крысах, возраст которых соответствовал детскому возрасту 1,5–5,0 года, проведено впервые. Полученные результаты свидетельствуют, что профиль фармакологической безопасности рекомендуемого в педиатрии режима дозирования ФКИП существенно не отличается или более благоприятен, чем для монопрепаратов ИБУ и ПАР. При пероральном (внутрижелудочном) введении ФКИП в течение 5 сут ювенильным крысам в дозах, эквивалентных ВТД и 3 ВТД, не было отмечено существенного влияния на функции ЦНС, сердечно-сосудистой и дыхательной системы, гепато- и нефротоксического действия.

Полученные в работе данные позволяют сделать вывод, что рекомендованный в педиатрии режим дозирования ФКИП обеспечивает приемлемый уровень фармакологической безопасности, так как применение комбинированного препарата не связано с повышением риска возникновения или усиления нежелательных реакций.

Вклад авторов. *К. Л. Крышень* — идея, управление и координация планирования и выполнения исследовательской работы, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; *А. Е. Мошков* — существенный вклад в концепцию работы, анализ данных литературы, нормативных документов, написание текста; *М. Н. Демянковский* — выполнение экспериментальной работы, сбор и анализ данных, статистическая обработка полученных результатов, анализ данных литературы, написание текста; *М. А. Ковалева* — анализ данных литературы, нормативных документов, написание и редактирование текста. **Authors' contributions.** *Kirill L. Kryshen*—elaboration of the idea of the study, management and coordination of planning and implementation of the study, approval of the final version of the paper for publication; *Andrey E. Moshkov*—a substantial contribution to the elaboration of the study concept, analysis of scientific literature and regulatory documents, writing the text; *Mikhail N. Demyanovskiy*—experimental work; collection, analysis, and statistical processing of data; analysis of literature, writing the text; *Mariya A. Kovaleva*—analysis of scientific literature and regulatory documents, writing and revising the text.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье. **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Таранушенко ТЕ, Панфилова ВН. Лихорадка у детей с респираторными вирусными инфекциями: эффективная и безопасная помощь. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;12(5):54–9. [Taranushenko TE, Panfilova VN. Fever in children with respiratory viral infections: effective and safe methods of treatment. *Voprosy sovremennoi pediatrii = Current Pediatrics*. 2013;12(5):54–9 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i5.798>
2. Захарова ИН, Заплатников АЛ, Творогова ТМ, Холодова ИН. Лихорадка у детей: от симптома к диагнозу. *Медицинский совет*. 2017;(1):212–18. [Zakharova IN, Zaplatnikov AL, Tvrogova TM, Kholodova IN. Fever in children: from symptom to diagnosis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(1):212–18 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-212-218>
3. Kehlet H, Dahl JB. Are perioperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs ulcerogenic in the short term? *Drugs*. 1992;44:38–41. <https://doi.org/10.2165/00003495-199200445-00006>
4. Kehlet H, Dahl JB. The value of “multimodal” or “balanced analgesia” in postoperative pain treatment. *Anesth Analg*. 1993;77(5):1048–56. <https://doi.org/10.1213/00000539-199311000-00030>
5. Bannwarth B, Netter P, Lapique F, Gillet P, Péré P, Bocard E, et al. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of paracetamol after a single intravenous dose of propacetamol. *Br J Clin Pharmacol*. 1992;34(1):79–81. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1992.tb04112.x>
6. Piletta P, Porchet HC, Dayer P. Central analgesic effect of acetaminophen but not of aspirin. *Clin Pharmacol Ther*. 1991;49(4):350–4. <https://doi.org/10.1038/clpt.1991.40>
7. Rømsing J, Møiniche S, Dahl JB. Rectal and parenteral paracetamol, and paracetamol in combination with NSAIDs, for postoperative analgesia. *Br J Anaesth*. 2002;88(2):215–26. <https://doi.org/10.1093/bja/88.2.215>
8. Piguet V, Desmeules J, Dayer P. Lack of acetaminophen ceiling effect on R-III nociceptive flexion reflex. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;53(5):321–4. <https://doi.org/10.1007/s002280050386>
9. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol*. 1971;231(25):232–5. <https://doi.org/10.1038/newbio231232a0>
10. Fiebich BL, Candelario-Jalil E, Mantovani M, Heinzmann M, Akundi RS, Hübl M, et al. Modulation of catecholamine release from rat striatal slices by the fixed combination of aspirin, paracetamol and caffeine. *Pharmacol Res*. 2006;53(4):391–6. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2006.02.002>
11. Flower RJ, Moncada S, Vane JR. Analgesic-antipyretics and anti-inflammatory agents; drugs employed in the treatment of gout. In: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F. *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. Toronto: Collier MacMillan, Canada 1985; P. 674–89.
12. Cioli V, Putzolu S, Rossi V, Corradino C. A toxicological and pharmacological study of ibuprofen guaiacol ester (AF 2259) in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1980;54(2):332–9. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(80\)90203-3](https://doi.org/10.1016/0041-008x(80)90203-3)

13. Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Lessel B, Mills RF. Absorption, distribution and toxicity of ibuprofen. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1969;15(2):310–30. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(69\)90032-5](https://doi.org/10.1016/0041-008x(69)90032-5)
14. Van Kolfshoten AA, Zandberg P, Jager LP, Van Noordwijk J. Protection by paracetamol against various gastric irritants in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1983;169(1):37–42. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(83\)90116-3](https://doi.org/10.1016/0041-008x(83)90116-3)
15. Kalra BS, Shalini, Chaturvedi S, Tayal V, Gupta U. Evaluation of gastric tolerability, antinociceptive and antiinflammatory activity of combination NSAIDs in rats. *Indian J Dent Res.* 2009;20(4):418–22. <https://doi.org/10.4103/0970-9290.59439>
16. Kumar G, Hota D, Nahar Saikia U, Pandhi P. Evaluation of analgesic efficacy, gastrototoxicity and nephrotoxicity of fixed-dose combinations of nonselective, preferential and selective cyclooxygenase inhibitors with paracetamol in rats. *Exp Toxicol Pathol.* 2010;62(6):653–62. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2009.08.011>
17. Lahoti A, Kalra BS, Tekur U. Evaluation of the analgesic and anti-inflammatory activity of fixed dose combination: non-steroidal anti-inflammatory drugs in experimental animals. *Indian J Dent Res.* 2014;25(5):551–4. <https://doi.org/10.4103/0970-9290.147071>
18. Fukushima E, Monoi N, Mikoshiba S, Hirayama Y, Serizawa T, Adachi K, et al. Protective effects of acetaminophen on ibuprofen-induced gastric mucosal damage in rats with associated suppression of matrix metalloproteinase. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014;349(1):165–73. <https://doi.org/10.1124/jpet.113.210021>
19. Freireich EJ, Gehan EA, Rall DP, Schmidt LH, Skipper HE. Quantitative comparison of toxicity of anticancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey, and man. *Cancer Chemother Rep.* 1966;50(4):219–44.
20. Irwin S. Comprehensive observational assessment: Ia. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse. *Psychopharmacologia.* 1968;13(3):222–57. <https://doi.org/10.1007/bf00401402>
21. Aprioku JS, Nwidi LL, Amadi CN. Evaluation of toxicological profile of ibuprofen in Wistar albino rats. *Am J Biomed Sci.* 2014;6(1):32–40. <https://doi.org/10.5099/aj140100032>
22. Munsterhjelm E, Niemi TT, Ylikorkala O, Silvanto M, Rosenberg PH. Characterization of inhibition of platelet function by paracetamol of its interaction with diclofenac *in vitro*. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49(6):840–6. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2005.00707.x>
23. Rainsford KD, Whitehouse MW. Paracetamol [acetaminophen]-induced gastrototoxicity: revealed by induced hyperacidity in combination with acute or chronic inflammation. *Inflammopharmacol.* 2006;14(3–4):150–4.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Крышень Кирилл Леонидович, канд. биол. наук. *Kirill L. Kryshen*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1451-7716>

Мошков Андрей Евгеньевич, д-р биол. наук. *Andrey E. Moshkov*, Dr. Sci. (Biol.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7101-2469>

Демяновский Михаил Николаевич. *Mikhail N. Demyanovskiy*. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7164-2567>

Ковалева Мария Александровна, канд. биол. наук. *Mariya A. Kovaleva*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0740-9357>

Статья поступила 25.06.2020

После доработки 05.08.2020

Принята к печати 10.09.2020

Article was received 25 June 2020

Revised 5 August 2020

Accepted for publication 10 September 2020