

ФАРМАЦИЯ

PHARMACIA

Том/Volume LIV

2007

Книжка/Number 3-4

СПИСАНИЕ НА БЪЛГАРСКОТО НАУЧНО ДРУЖЕСТВО ПО ФАРМАЦИЯ

Главен редактор: Ст. Николов

Секретар: Ал. Златков

Редакционна колегия:

Зл. Димитрова, Св. Богданова, И. Иванов, Г. Китанов, И. Йонкова, Н. Данчев, Г. Петрова,
Д. Обрешкова, Ст. Титева, И. Костадинова, Ф. Клерфьой, Е. Х. Хансен,
М. Шефер, Р. Грьонинг, Л. Пистели, М. Унзета

JOURNAL OF THE BULGARIAN PHARMACEUTICAL SCIENTIFIC SOCIETY

Editor in Chief: St. Nikolov

Assistant Editor: Al. Zlatkov

Editorial Board:

Zl. Dimitrova, Sv. Bogdanova, I. Ivanov, G. Kitanov, I. Jonkova, N. Danchev, G. Petrova, D. Obreshkova,
St. Titeva, I. Kostadinova, F. Clerfeuille, E. H. Hansen, M. Schaefer,
R. Gröning, L. Pistelli, M. Unzeta

Адрес на редакцията

Фармацевтичен факултет
ул. "Дунав" 2, София 1000
Факс (02) 987 987 4

Гл. редактор: ☎ (02) 987 987 4
E-mail: snikolov@mbox.pharmfac.acad.bg

Address of Editorial Board

Faculty of Pharmacy
2, Dunav str., Sofia 1000
Fax (02) 987 987 4

Editor in Chief: ☎ (+359 2) 987 987 4
E-mail: snikolov@mbox.pharmfac.acad.bg

СЪДЪРЖАНИЕ

Оригинални статии

<i>A. M. Kotenko, A. I. Tikhonov, Yu. V. Chernykh, O. S. Shpichak и L. I. Tsebligina.</i> Използване на триизмерна флуоресцентна спектроскопия в проучването на лекарства на базата на медени продукти	3
<i>G. Momekov, P. Todorov, E. Naydenova, A. Kostovski и K. Troev.</i> Цитотоксична активност на нови α -аминофосфонови киселини при човешки малигнени клетъчни линии	9
<i>D. Terziivanov, K. Bozhinova, Em. Hristov, Iv. Atanasova и V. Lindareva.</i> Приложение на стратегията за D-оптималните времена и популационния фармакокинетичен анализ при биофармацевтично проучване на ампицилин	12
<i>V. Tzankova, B. Doncheva, S. Dragoni и M. Valoti.</i> Метаболизъм на 7-ethoxycoumarin в чернодробни срезове, получени по техниката "precision-cut"	17
<i>T. Dimitrov и N. Boyadjeva.</i> Сравнителна оценка на токсичността на Chlorpheniramine и Dexchlorpheniramine при мишки и плъхове и влиянието им върху хематологичните показатели при хроничната им токсичност при плъхове.....	23

Обзори

<i>V. Slavova и N. Boyadjeva.</i> Полови хормони – фармакологични и терапевтични аспекти	31
<i>M. Draganova-Filipova, V. Saraftian и L. Peychev.</i> Влияние на прополис върху клетъчната пролиферация и имунния отговор.....	42

Информационен отдел	48
----------------------------------	----

CONTENTS

Original articles

<i>A. M. Kotenko, A. I. Tikhonov, Yu. V. Chernykh, O. S. Shpichak and L. I. Tsebligina.</i> Using three-dimensional fluorescent spectroscopy while studying drugs on the basis of apiculture products	3
<i>G. Momekov, P. Todorov, E. Naydenova, A. Kostovski and K. Troev.</i> Cytotoxic activity of new α -aminophosphonic acids against human malignant cell lines	9
<i>D. Terziivanov, K. Bozhinova, Em. Hristov, I. Atanasova and V. Lindareva.</i> Application of D-optimal timing strategy and population pharmacokinetic analysis in biopharmaceutical trials of ampicillin	12
<i>V. Tzankova, B. Doncheva, S. Dragoni and M. Valoti.</i> Metabolism of 7-ethoxycoumarin by rat precision-cut liver slices	17
<i>T. Dimitrov and N. Boyadjeva.</i> Comparative assessment of the toxicity of Chlorpheniramine and Dexchlorpheniramine in mice and rats and their influence on the hematological indices in the chronic toxicity in rats	23

Reviews

<i>V. Slavova and N. Boyadjeva.</i> Sex hormones – pharmacological and therapeutic aspects	31
<i>M. Draganova-Filipova, V. Saraftian and L. Peychev.</i> Effects of propolis on cell proliferation and immune response.....	42

Information section	48
----------------------------------	----

ФАРМАЦИЯ 3-4/2007

ISSN 0428-0296

УДК 615

Организационен секретар и стилов редактор Св. Цветанова
Корекция Д. Танчева и Св. Цветанова
Терминологичен и семантичен контрол д-р Б. Станчева
Форматиране О. Маркова

Подписана за печат на 25.02.2008 г.
Печатни коли 7,5, формат 60 x 90/8

Централна медицинска библиотека
1431 София, ул. „Св. Г. Софийски“ № 1, тел. 952-16-45, Факс: 851 82 65
e-mail: svetlamu@mail.bg

СРАВНИТЕЛНА ОЦЕНКА НА ТОКСИЧНОСТТА НА CHLORPHENIRAMINE И DEXCHLORPHENIRAMINE ПРИ МИШКИ И ПЛЪХОВЕ И ВЛИЯНИЕТО ИМ ВЪРХУ ХЕМАТОЛОГИЧНИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ХРОНИЧНАТА ИМ ТОКСИЧНОСТ ПРИ ПЛЪХОВЕ

Т. Димитров¹ и Н. Бояджиева²

¹Секция по патофизиология, Медицински факултет, Тракийски университет – Стара Загора

²Катедра по фармакология, Медицински университет – София

Резюме. Направен е сравнителен анализ на токсичността на H₁-антагонистите Dexchlorpheniramine и Chlorpheniramine по отношение на острата им токсичност и влиянието на хроничната им токсичност върху хематологичните показатели. Острата токсичност е проучена върху 120 мъжки и 120 женски плъха Wistar и 120 мъжки и 120 женски мишки по два пътя на въвеждане – per os и i.p. Установено е, че Dexchlorpheniramine, дясновъртящият изомер на Chlorpheniramine, има характерната за Chlorpheniramine токсичност, като средните летални дози (LD₅₀) са почти еднакви за Dexchlorpheniramine и Chlorpheniramine при плъховете и мишките от двата пола както per os, така и i.p. Хроничната токсичност е проследена в продължение на 120 дни върху 175 мъжки и 175 женски половозрели плъха, порода Wistar. Dexchlorpheniramine и Chlorpheniramine са въведени ежедневно per os в дози 15, 30 и 60 mg/kg (отговарящи на 1/20, 1/10 и 1/5 от LD₅₀) и на съответните им контроли също орално с 0,9% NaCl в обем 0,5 ml на 100 g. На 30-ия, 60-ия и 90-ия ден след ежедневното прилагане на Dexchlorpheniramine и Chlorpheniramine в дози 15, 30 и 60 mg/kg не са установени статистически достоверни промени в нивата на хематокрита (Hct), хемоглобина (Hb), в броя на еритроцитите (Er), левкоцитите (Leu) и тромбоцитите (Thr) както при мъжките, така и при женските плъхове в сравнение с контролните им групи. На 30-ия ден след спирането на H₁-антагонистите, т.е. на 120-ия ден от началото на опита, се наблюдава умерено повишение в стойностите на Hct и Hb и на броя на Er при мъжките плъхове при прилагането на 60 mg/kg Chlorpheniramine, докато след 60 mg/kg Dexchlorpheniramine при женските животни са незначително понижени Hct и броят на Er и Thr. Това късно въздействие върху кръвната картина трябва да се има предвид, ако Chlorpheniramine и Dexchlorpheniramine се прилагат в много високи дози и за продължително време. Резултатите от токсикологичните проучвания сочат, че Dexchlorpheniramine запазва качествата на Chlorpheniramine по отношение на острата токсичност и влиянието на хроничната токсичност върху кръвната картина при опитни животни.

Ключови думи: Dexchlorpheniramine, Chlorpheniramine, остра токсичност, хронична токсичност, кръвна картина, плъхове, мишки

COMPARATIVE ASSESSEMENT OF THE TOXICITY OF CHLORPHENIRAMINE AND DEXCHLORPHENIRAMINE IN MICE AND RATS AND THEIR INFLUENCE ON THE HEMATOLOGICAL INDICES IN THE CHRONIC TOXICITY IN RATS

T. Dmitrov¹ and N. Bojadjeva²

¹Department of Pathophysiology, Faculty of Medicine, Tracian University – Stara Zagora,

²Department of Pharmacology, Medical University – Sofia

Summary. In the experiment, there is made a comparative analysis of the toxicity of the H₁-antagonists Chlorpheniramine and Dexchlorpheniramine in relation of their acute toxicity and the influence of their chronic toxicity on hematological indices. Acute toxicity is studied on 120 male and 120 female rats Wistar and 120 male and 120 female mice in two ways of administration – per

os and i.p. Dexchlorpheniramine, the dextrorotatory isomer of Chlorpheniramine, has the characteristic toxicity of Chlorpheniramine as the average lethal doses (LD_{50}) are almost the same for Chlorpheniramine and Dexchlorpheniramine in rats and mice of both sexes as per os also i.p. The chronic toxicity is studied in the course of 120 days in 175 male and 175 female rats Wistar. Chlorpheniramine and Dexchlorpheniramine are administered per os daily in doses 15, 30 and 60 mg/kg (corresponding to 1/20, 1/10 and 1/5 from LD_{50}) and in the controls respectively 0,5 ml per 100 g body weight 0,9% NaCl. At 30th, 60th and 90th day after the daily administration of Chlorpheniramine and Dexchlorpheniramine in doses 15, 30 and 60 mg/kg, there are not established statistical reliable changes in the levels of hematocrit (Hct), hemoglobin (Hb), erythrocytes (Er), leucocytes (Leu) and platelets (Thr) as in the male also in the female rats in comparison with the control groups. After cessation of the treatment with H_1 -antagonists at 30th day, i.e. on 120th day from the beginning of the trial, there are observed by 60 mg/kg Chlorpheniramine moderate increase in the levels of Hct and Er in the male rats, while after 60 mg/kg Dexchlorpheniramine in the female rats there is insignificantly decreased Hct and Er and Thr. This late effect on the blood count has to be taken into account if Chlorpheniramine and Dexchlorpheniramine are applied in very high doses and for a long time. The results from the toxicological investigation point out that Dexchlorpheniramine retains the properties of Chlorpheniramine in relation of the acute toxicity and the influence of the chronic toxicity on the blood count in experimental animals.

Key words: Chlorpheniramine, Dexchlorpheniramine, acute toxicity, chronic toxicity, blood count, rats, mice

Хистаминът е биогенен амин, широко разпространен и с разнообразни функции в организма. В ЦНС хистаминът се синтезира в специфични неврони и ядра и в хипоталамуса, където действа като невротрансмитер и взаимодейства с H_1 , H_3 - и H_4 -рецепторите [7, 11]. Хистаминът е един от медиаторите, участващи в алергичната реакция, и неговото преобладаващо освобождаване от мастоцитите и базофилите допринася много за алергичните заболявания, като: сенна хрема и полинози, уртикария, ухапвания от змии и насекоми, лекарствени реакции, придружени със сърбеж, уртикария и ангиоедема, и в по-малка степен при атопичната астма. Взаимодействието на хистамина с периферните H_1 -рецептори води до контракция на гладкомускулните клетки, до вазодилатация и хипотензия, повишава съдовия пермеабилитет и образуването на оток, увеличава секрецията на мукус от респираторния тракт и стимулира парасимпатиковата нервна активност [4, 15]. Терапевтичният подход е използването на потентни антихистамини за лечението на гореспоменатите алергични заболявания, които нарастват значително през последните години. Създаването на H_1 -рецепторните антагонисти и класифицирането им на първа и на втора генерация се базира основно върху наличието на седативно действие [3], както и върху факта, че няма различия между мозъчните и периферните органи H_1 -рецептори [13].

Въпреки високата си ефективност антихистамините от първа генерация (Chlorpheniramine, Dexchlorpheniramine) като липофилни вещества

преминават кръвно-мозъчната бариера, предизвикват централен седативен ефект и понижават локомоторната активност. В контраст – втората генерация антихистамини (Astemizole, Cetrizine, Loratidine, Terfenadine) показват по-малък седативен и антихолинергичен ефект (сухота в устата), което се дължи на намалената им способност да преминават кръвно-мозъчната бариера и на по-ниската им активност спрямо мозъчните H_1 -рецептори [14].

Независимо от предимствата на втората генерация Astemizole и Terfenadine предизвикват сериозни странични сърдечни реакции като нарушения в реполяризацията, което води до удължаване на QT-интервала и до фатална вентрикулна тахикардия [12, 16]. Поради доказани им кардиотоксичен ефект те вече не се прилагат като лекарствени средства в медицинската практика. Това налага все по-често насочване към първата генерация H_1 -антагонисти (Chlorpheniramine, Dexchlorpheniramine, Diphenhydramine), които при спешни животозастрашаващи алергични състояния могат да се прилагат и парентерално в комбинация с кортикостероиди и други лекарствени средства. Chlorpheniramine и неговият дясновъртящ изомер – Dexchlorpheniramine, показват почти еднаква антихистаминна активност и терапевтичен обхват по отношение на блокирането на H_1 -рецепторите при морски свинчета в условията на хистаминов шок [2]. Същевременно Dexchlorpheniramine проявява по-малко потискащо и дори има възбуждащо действие върху ЦНС при по-високи,

но нетоксични дози при мишки и плъхове, отколкото Chlorpheniramine [1]. Dexchlorpheniramine, инжектиран в nucleus accumbens, както и приложен i.p. при плъхове, действа положително при изработването на условния рефлекс за предпочитано място [17], а въведен инравентрикулно при 32-месечни плъхове подобрява изпълнението на задачата и намалява страха в теста open field [5]. Тези данни показват, че Chlorpheniramine и Dexchlorpheniramine притежават почти еднаква потентност по отношение на блокирането на периферните H₁-рецептори и като липофилни агенти те лесно проникват през кръвно-мозъчната бариера и достигат до ЦНС. За разлика от Chlorpheniramine, който има известно седативно и нарушаващо психомоторната активност действие, Dexchlorpheniramine проявява не само по-слаби подобни ефекти, но и блокирайки в ЦНС H₁-рецепторните места, въздейства положително върху процесите на обучение и върху паметта. Dexchlorpheniramine като H₁-рецепторен антагонист блокира не само проявите на хистаминна, но и сигнификантно инхибира антиген/митоген индуцираната пролиферация на периферните моноцити и специфичните Т-лимфоцити както при здрави, така и при алергични пациенти [6]. Благоприятното въздействие на Dexchlorpheniramine върху централната мозъчна хистаминергична невронална система в сравнение с рацемата Chlorpheniramine, както и добрият му периферен H₁-рецепторен антагонизъм са предпоставки да го направят средство на избор при употребата на антихистаминни средства в клиничната практика.

За сигурността на един лекарствен препарат се вземат предвид неговата токсичност, канцерогенност и мутагенност, както и страничните му действия в предклиничните изпитвания върху опитни животни. Липсата на: патологични токсични ефекти, развитието на неоплазми и прояви на мутагенност от страна на Chlorpheniramine [9], дава основание да се смята, че и Dexchlorpheniramine също притежава тези качества, без да са проведени задълбочени токсикологични проучвания при експерименти с опитни животни. Това ни даде основание да направим сравнителен анализ между Chlorpheniramine и Dexchlorpheniramine по отношение на острата им токсичност при мишки и плъхове по два пътя на въвеждане – орално и парентерално, както и за влиянието им върху хематологичните показатели при хроничната им токсичност при плъхове.

Материал и методи

Острата токсичност на Chlorpheniramine maleate и Dexchlorpheniramine maleate бе проучена върху 120 мъжки и 120 женски плъха от породата Wistar с тегло 160-180 g, както и при 120 мъжки и 120 женски бели мишки с тегло 18-22 g. Изследваните вещества се въвеждаха орално (per os) с помощта на стомашна сонда и интраперитонеално (i.p.). Разтворите бяха изготвяни с помощта на 0,9% изотоничен разтвор на натриев хлорид. Средната летална доза (LD₅₀) бе определена по метода на Litchfield и Wilcoxon [8], като LD₅₀ се отчиташе до 24-тия час. Останалите живи животни се наблюдаваха в продължение на 14 дни за евентуална късна смъртност.

Проучванията върху хроничната токсичност на Chlorpheniramine maleate и Dexchlorpheniramine maleate, проследени в продължение на 120 дни, бяха извършени върху 175 мъжки и 175 женски половозрели плъха Wistar с тегло 180-200 g. Изследваните вещества бяха въвеждани ежедневно per os в дози 15, 30 и 60 mg/kg телесна маса, представляващи 1/20, 1/10 и 1/5 от LD₅₀ на Chlorpheniramine и Dexchlorpheniramine. Контролите също бяха третираны ежедневно орално с 0,9% разтвор на натриев хлорид в обем 0,5 ml/100 g. На 30-ия, 60-ия и 90-ия ден от третирането с Chlorpheniramine и Dexchlorpheniramine и 120-ия ден (след 30-дневно прекъсване на третирането) животните бяха декапитирани и бяха определени следните хематологични показатели: хематокрит (Hct), хемоглобин (Hb), брой на еритроцити (Er), левкоцити (Leu) и тромбоцити (Thr) с помощта на автоматичен анализатор Coulter Gen S (Beckman-Coulter).

Всички данни са обработени статистически с помощта на вариационния анализ и са представени като средно аритметично ± стандартно отклонение.

Резултати и обсъждане

На табл. 1 са представени данните за острата токсичност на Chlorpheniramine и Dexchlorpheniramine при плъхове и мишки. При определянето на средната летална доза (LD₅₀) на H₁-антагонистите Chlorpheniramine и Dexchlorpheniramine бяха използвани два пътя за въвеждане – per os и i.p., имайки предвид лекарствените им форми. При оралното приложение на Chlorpheniramine при плъхове неговата LD₅₀ е почти еднаква както за мъжките, така и за женските

животни. Същата зависимост се наблюдава и при мъжките и женските плъхове, третирани *per os* с Dexchlorpheniramine. В стойностно изражение LD₅₀ на Chlorpheniramine и Dexchlorpheniramine *per os* при плъховете са много близки, а същото може да се каже за *i.p.* приложението им при двата пола. При проследяването на острата токсичност при мъжки и женски мишки се наблюдава почти същата закономерност като при плъховете, а именно – стойностите на LD₅₀ за Chlorpheniramine и Dexchlorpheniramine са близки и съответно почти идентични и по пол както при пероралното, така и при интраперитонеалното им прилагане. Получените от нас данни за LD₅₀, предизвикващи 50% смъртност при плъхове и мишки, разкриват, че Chlorpheniramine и Dexchlorpheniramine имат почти идентична остра токсичност. Това показва, че Dexchlorpheniramine, оптично дясновъртящият изомер на Chlorpheniramine, не променя съществено дозите, предизвикващи LD₅₀ при опитните животни – плъхове и мишки, като по този начин Dexchlorpheniramine запазва характерната за рацемата Chlorpheniramine остра токсичност.

Установено е, че Chlorpheniramine в дози 15, 30 и 60 mg/kg *per os*, приложен при мъжки и женски плъхове в продължение на 13 седмици, не предизвиква токсични ефекти в организма на третираните животни [9]. Използваните дози съответстват на 1/20, 1/10 и 1/5 от LD₅₀ на Chlorpheniramine, които и ние давахме перорално на плъхове от двата пола в продължение на 90 дни, както за Chlorpheniramine, така и за Dexchlorpheniramine, имайки предвид стойностите им за LD₅₀ (табл. 1).

Проследени бяха хематологичните показатели хематокрит (Htc), хемоглобин (Hb) и броят на еритроцити (Er), левкоцити (Leu) и тромбоцити (Thr) на третираните с Chlorpheniramine и Dexchlorpheniramine *per os* мъжки и женски плъхове на 30-ия, 60-ия и 90-ия ден и на 120-ия ден (след 30-дневно прекъсване на третирането) в сравнение със съответните им контроли. На 30-ия ден Chlorpheniramine в дози 15 и 30 mg/kg предизвиква леко повишение на хематокрита при мъжки плъхове (табл. 2а), а при женските дозата от 30 mg/kg Chlorpheniramine увеличава съдържанието на хемоглобина в еритроцитите в сравнение с контролите (табл. 2б). Тези отклонения са в границите на референтните стойности и по същество както Chlorpheniramine, така и Dex-

chlorpheniramine не предизвикват съществени промени в изследваните хематологични показатели след 30-дневното приложение на медикаментите. Същото може да се каже и след 60-дневното третиране на опитните животни с Chlorpheniramine и Dexchlorpheniramine (табл. 3а и 3б). Наблюдава се леко транзиторно повишение на хемоглобина и на броя еритроцити при мъжките плъхове при доза от 15 mg/kg Chlorpheniramine, което впоследствие при 30 и 60 mg/kg се нормализира (табл. 3а). Трябва да се отбележи, че и след 90-дневно прилагане на Chlorpheniramine и Dexchlorpheniramine в дози 15, 30 и 60 mg/kg не се установиха статистически достоверни промени в нивата на хематокрита и хемоглобина и в броя на еритроцитите, левкоцитите и тромбоцитите както при мъжките, така и при женските плъхове в сравнение с контролните им групи (табл. 4а и 4б). Независимо от липсата на съществени промени на хематологичните показатели по време на 90-дневното прилагане при мъжки и женски плъхове на Chlorpheniramine и на Dexchlorpheniramine, бе проучена и възможността за последствия след спирането им за интервал от 30 дни, т.е. на 120-ия ден от началото на експеримента. От табл. 5а, отнасяща се до мъжките плъхове, е видно, че единствено след спирането на 60 mg/kg Chlorpheniramine се наблюдава статистически умерено повишение в стойностите на хематокрита и хемоглобина, паралелно с увеличаването на броя на еритроцитите в сравнение с контролите. При женските животни след спирането на третирането само при Dexchlorpheniramine при по-ниските дози 15 и 30 mg/kg се установява умерено понижени в нивата на хематокрита и хемоглобина, докато при 60 mg/kg е понижен само хематокритът и незначително е намален броят на еритроцитите и тромбоцитите ($p < 0,1$) в сравнение с контролната група нетретирани женски плъхове (табл. 5б).

Това късно въздействие на Dexchlorpheniramine върху кръвната картина, предизвикващо известно понижени в нивото на еритроцитите и тромбоцитите, трябва да се има предвид, ако лекарственото средство се прилага в много високи дози и за продължителен период от време. Известно е, че при дози от порядъка на 170 mg дневно при хора Chlorpheniramine предизвиква апластична анемия и тромбоцитопения [10].

Таблица 1. Остра токсичност на Chlorpheniramine и Dexchlorpheniramine при плъхове (160-180 g) и мишки (20-22 g), изчислена по метода на Litchfield и Wilcoxon

Групи Начин навъвеждане		LD ₅₀ mg/kg			
		Мъжки плъхове	Женски плъхове	Мъжки мишки	Женски мишки
Chlorpheniramine	per os	328 (287 ÷ 356) n = 30	304 (270 ÷ 340) n = 30	290 (250 ÷ 310) n = 30	290 (250 ÷ 310) n = 30
Chlorpheniramine	i.p.	236 (210 ÷ 278) n = 30	236 (210 ÷ 278) n = 30	190 (170 ÷ 256) n = 30	210 (190 ÷ 238) n = 30
Dexchlorpheniramine	per os	348 (290 ÷ 372) n = 30	290 (270 ÷ 336) n = 30	270 (268 ÷ 312) n = 30	320 (274 ÷ 368) n = 30
Dexchlorpheniramine	i.p.	220 (180 ÷ 276) n = 30	258 (230 ÷ 282) n = 30	178 (142 ÷ 218) n = 30	178 (142 ÷ 218) n = 30

n – брой животни; за всяка доза групата е от 6 животни

Таблица 2a. Влияние на Chlorpheniramine и Dexchlorpheniramine върху хематологичните показатели след 30-дневното им прилагане per os при мъжки плъхове

Групи	Доза (mg/kg)	Hct	Hb (g/l)	RBC (10 ¹² /L)	WBC (10 ⁹ /L)	Thr (10 ⁹ /L)
Контрола	–	0,47 ± 0,03	160,0 ± 15,3	5,12 ± 0,29	8,59 ± 4,2	294,0 ± 108,0
Chlorpheniramine	15	0,55 ± 0,05 p < 0,025	159,0 ± 7,29 p > 0,1	5,27 ± 0,29 p > 0,1	6,98 ± 3,8 p > 0,1	409,0 ± 57,0 p < 0,1
Dexchlorpheniramine		0,47 ± 0,05 p > 0,1	150,0 ± 10,3 p > 0,1	4,98 ± 0,38 p > 0,1	6,43 ± 5,6 p > 0,1	462,0 ± 195,0 p > 0,1
Chlorpheniramine	30	0,58 ± 0,1 p < 0,05	147,0 ± 11,7 p > 0,1	5,2 ± 0,47 p > 0,1	8,24 ± 2,4 p > 0,1	230,0 ± 76,0 p > 0,1
Dexchlorpheniramine		0,44 ± 0,1 p > 0,1	174,0 ± 20,6 p > 0,1	5,18 ± 0,42 p > 0,1	7,6 ± 3,7 p > 0,1	354 ± 178,0 p > 0,1
Chlorpheniramine	60	0,52 ± 0,05 p < 0,1	165,4 ± 5,9 p > 0,1	5,27 ± 0,28 p > 0,1	7,37 ± 3,5 p > 0,1	481,0 ± 149,0 p < 0,1
Dexchlorpheniramine		0,45 ± 0,03 p > 0,1	166,0 ± 12,3 p > 0,1	5,02 ± 0,21 p > 0,1	9,9 ± 4,0 p > 0,1	322,0 ± 170,0 p > 0,1

Таблица 2b. Влияние на Chlorpheniramine и Dexchlorpheniramine върху хематологичните показатели след 30-дневното им прилагане per os при женски плъхове

Групи	Доза (mg/kg)	Hct	Hb (g/l)	RBC (10 ¹² /L)	WBC (10 ⁹ /L)	Thr (10 ⁹ /L)
Контрола	–	0,47 ± 0,03	136,0 ± 15,9	4,62 ± 0,35	6,17 ± 2,48	159,0 ± 58,1
Chlorpheniramine	15	0,48 ± 0,04 p > 0,1	151,7 ± 16,8 p > 0,1	4,89 ± 0,37 p > 0,1	6,66 ± 4,09 p > 0,1	186,0 ± 12,6 p > 0,1
Dexchlorpheniramine		0,47 ± 0,05 p > 0,1	156,0 ± 16,5 p < 0,1	5,02 ± 0,32 p > 0,1	7,37 ± 3,42 p > 0,1	202,0 ± 32,1 p > 0,1
Chlorpheniramine	30	0,51 ± 0,04 p > 0,1	163,0 ± 11,2 p < 0,05	5,2 ± 0,28 p > 0,1	7,57 ± 1,23 p > 0,1	161,0 ± 61,2 p > 0,1
Dexchlorpheniramine		0,46 ± 0,03 p > 0,1	163,0 ± 15,7 p > 0,1	5,15 ± 0,37 p > 0,1	7,01 ± 1,42 p > 0,1	186,0 ± 42,9 p > 0,1
Chlorpheniramine	60	0,45 ± 0,05 p > 0,1	146,0 ± 18,7 p > 0,1	4,72 ± 0,37 p > 0,1	7,58 ± 2,67 p > 0,1	132,0 ± 83,0 p > 0,1
Dexchlorpheniramine		0,44 ± 0,03 p > 0,1	152,0 ± 11,6 p > 0,1	4,8 ± 0,41 p > 0,1	6,1 ± 3,8 p > 0,1	220,0 ± 128,0 p > 0,1

Всички групи се състоят от по 5 животни. Стойностите са дадени като средно аритметично ± стандартно отклонение

Таблица 3а. Влияние на Chlorpheniramine и Dexchlorpheniramine върху хематологичните показатели след 60-дневното им прилагане per os при мъжки плъхове

Групи	Доза (mg/kg)	Hct	Hb (g/l)	RBC ($10^{12}/L$)	WBC ($10^9/L$)	Thr ($10^9/L$)
Контрола	–	0,48 ± 0,07	122,0 ± 39,8	4,48 ± 0,79	5,85 ± 2,9	270,0 ± 70,0
Chlorpheniramine	15	0,56 ± 0,14 p > 0,1	165,0 ± 10,29 p < 0,05	5,45 ± 0,42 p < 0,05	5,74 ± 2,7 p > 0,1	162,0 ± 98,0 p < 0,1
Dexchlorpheniramine		0,50 ± 0,06 p > 0,1	114,0 ± 32,2 p > 0,1	4,59 ± 0,38 p > 0,1	7,38 ± 3,9 p > 0,1	230,0 ± 84,0 p > 0,1
Chlorpheniramine	30	0,54 ± 0,14 p > 0,1	155,0 ± 14,4 p > 0,1	5,2 ± 0,38 p > 0,1	6,59 ± 2,4 p > 0,1	234,0 ± 86,0 p > 0,1
Dexchlorpheniramine		0,49 ± 0,08 p > 0,1	139,0 ± 15,4 p > 0,1	4,79 ± 0,60 p > 0,1	8,6 ± 3,8 p > 0,1	294 ± 102,0 p > 0,1
Chlorpheniramine	60	0,56 ± 0,06 p < 0,1	155,4 ± 14,7 p > 0,1	5,18 ± 0,35 p > 0,1	7,07 ± 3,6 p > 0,1	169,0 ± 82,0 p < 0,1
Dexchlorpheniramine		0,49 ± 0,12 p > 0,1	152,0 ± 21,9 p > 0,1	4,91 ± 0,67 p > 0,1	8,6 ± 3,3 p > 0,1	258,0 ± 108,0 p > 0,1

Таблица 3б. Влияние на Chlorpheniramine и Dexchlorpheniramine върху хематологичните показатели след 60-дневното им прилагане per os при женски плъхове

Групи	Доза (mg/kg)	Hct	Hb (g/l)	RBC ($10^{12}/L$)	WBC ($10^9/L$)	Thr ($10^9/L$)
Контрола	–	0,38 ± 0,13	143,0 ± 17,2	5,2 ± 0,81	8,3 ± 4,5	316,0 ± 110,0
Chlorpheniramine	15	0,40 ± 0,05 p > 0,1	153,0 ± 15,5 p > 0,1	5,82 ± 0,37 p > 0,1	9,0 ± 4,2 p > 0,1	370,0 ± 175,0 p > 0,1
Dexchlorpheniramine		0,50 ± 0,08 p < 0,1	136,0 ± 38,1 p > 0,1	4,83 ± 0,89 p > 0,1	7,09 ± 1,34 p > 0,1	306,0 ± 111,9 p > 0,1
Chlorpheniramine	30	0,42 ± 0,03 p > 0,1	156,2 ± 30,0 p > 0,1	5,72 ± 0,55 p > 0,1	5,75 ± 1,66 p > 0,1	284,0 ± 119,0 p > 0,1
Dexchlorpheniramine		0,52 ± 0,08 p < 0,1	150,0 ± 14,2 p > 0,1	5,19 ± 0,16 p > 0,1	5,25 ± 1,7 p > 0,1	295,0 ± 109,0 p > 0,1
Chlorpheniramine	60	0,38 ± 0,05 p > 0,1	155,0 ± 29,6 p > 0,1	5,58 ± 0,77 p > 0,1	6,78 ± 2,8 p > 0,1	310,0 ± 121,0 p > 0,1
Dexchlorpheniramine		0,51 ± 0,08 p < 0,1	140,0 ± 21,7 p > 0,1	4,89 ± 0,47 p > 0,1	5,86 ± 1,3 p > 0,1	380,0 ± 162,0 p > 0,1

Всички групи се състоят от по 5 животни. Стойностите са дадени като средно аритметично ± стандартно отклонение

Таблица 4а. Влияние на Chlorpheniramine и Dexchlorpheniramine върху хематологичните показатели след 90-дневното им прилагане per os при мъжки плъхове

Групи	Доза (mg/kg)	Hct	Hb (g/l)	RBC ($10^{12}/L$)	WBC ($10^9/L$)	Thr ($10^9/L$)
Контрола	–	0,43 ± 0,04	160,6 ± 25,4	4,92 ± 0,48	9,3 ± 4,4	214,0 ± 85,0
Chlorpheniramine	15	0,39 ± 0,08 p > 0,1	149,0 ± 9,6 p > 0,1	5,39 ± 0,35 p > 0,1	5,82 ± 2,5 p > 0,1	202,0 ± 62,0 p > 0,1
Dexchlorpheniramine		0,43 ± 0,03 p > 0,1	152,2 ± 18,6 p > 0,1	4,94 ± 0,55 p > 0,1	10,9 ± 2,4 p > 0,1	152,0 ± 78,0 p > 0,1
Chlorpheniramine	30	0,37 ± 0,09 p > 0,1	145,0 ± 16,0 p > 0,1	5,11 ± 0,13 p > 0,1	7,51 ± 5,5 p > 0,1	172,0 ± 49,0 p > 0,1
Dexchlorpheniramine		0,41 ± 0,04 p > 0,1	143,6 ± 23,6 p > 0,1	4,69 ± 0,43 p > 0,1	10,5 ± 3,7 p > 0,1	220 ± 98,0 p > 0,1
Chlorpheniramine	60	0,37 ± 0,06 p < 0,1	149,1 ± 15,3 p > 0,1	5,32 ± 0,43 p > 0,1	9,2 ± 4,2 p > 0,1	158,0 ± 82,0 p > 0,1
Dexchlorpheniramine		0,43 ± 0,04 p > 0,1	161,0 ± 12,2 p > 0,1	5,09 ± 0,44 p > 0,1	10,7 ± 4,5 p > 0,1	168,0 ± 100,0 p > 0,1

Таблица 4б. Влияние на Chlorpheniramine и Dexchlorpheniramine върху хематологичните показатели след 90-дневното им прилагане per os при женски плъхове

Групи	Доза (mg/kg)	Hct	Hb (g/l)	RBC ($10^{12}/L$)	WBC ($10^9/L$)	Thr ($10^9/L$)
Контрола	–	0,36 ± 0,03	146,0 ± 26,7	4,47 ± 0,46	8,45 ± 4,28	258,0 ± 63,0
Chlorpheniramine	15	0,39 ± 0,06 p > 0,1	137,0 ± 24,7 p > 0,1	4,62 ± 0,29 p > 0,1	7,81 ± 3,42 p > 0,1	249,0 ± 98,0 p > 0,1
Dexchlorpheniramine		0,37 ± 0,07 p > 0,1	145,0 ± 10,2 p > 0,1	4,56 ± 0,37 p > 0,1	7,73 ± 4,7 p > 0,1	294,0 ± 47,0 p > 0,1
Chlorpheniramine	30	0,36 ± 0,05 p > 0,1	139,2 ± 12,7 p > 0,1	4,38 ± 0,38 p > 0,1	7,35 ± 1,4 p > 0,1	276,0 ± 40,0 p > 0,1
Dexchlorpheniramine		0,40 ± 0,04 p > 0,1	144,0 ± 18,6 p > 0,1	4,7 ± 0,8 p > 0,1	7,36 ± 1,6 p > 0,1	268,0 ± 58,0 p > 0,1
Chlorpheniramine	60	0,36 ± 0,05 p > 0,1	145,0 ± 4,8 p > 0,1	4,57 ± 0,34 p > 0,1	8,62 ± 1,9 p > 0,1	260,0 ± 38,0 p > 0,1
Dexchlorpheniramine		0,41 ± 0,04 p < 0,1	159,0 ± 11,3 p > 0,1	4,71 ± 0,49 p > 0,1	7,09 ± 4,2 p > 0,1	250,0 ± 30,0 p > 0,1

Всички групи се състоят от по 5 животни. Стойностите са дадени като средно аритметично ± стандартно отклонение

Таблица 5а. Въздействие на 90-дневното перорално прилагане на Chlorpheniramine и Dexchlorpheniramine върху хематологичните показатели на 120-ия ден след прекъсване на третирането за 30 дни при мъжки плъхове

Групи	Доза (mg/kg)	Hct	Hb (g/l)	RBC ($10^{12}/L$)	WBC ($10^9/L$)	Thr ($10^9/L$)
Контрола	–	0,43 ± 0,05	150,8 ± 6,2	4,62 ± 0,53	8,15 ± 3,8	320,0 ± 191,0
Chlorpheniramine	15	0,44 ± 0,04 p > 0,1	152,0 ± 4,5 p > 0,1	4,70 ± 0,40 p > 0,1	8,68 ± 3,2 p > 0,1	299,0 ± 147,0 p > 0,1
Dexchlorpheniramine		0,41 ± 0,03 p > 0,1	154,2 ± 11,9 p > 0,1	4,72 ± 0,53 p > 0,1	9,5 ± 3,9 p > 0,1	272,0 ± 84,0 p > 0,1
Chlorpheniramine	30	0,39 ± 0,06 p > 0,1	144,0 ± 15,1 p > 0,1	4,34 ± 0,45 p > 0,1	8,9 ± 3,4 p > 0,1	254,0 ± 67,0 p > 0,1
Dexchlorpheniramine		0,41 ± 0,12 p > 0,1	145,4 ± 21,0 p > 0,1	4,14 ± 1,32 p > 0,1	5,78 ± 2,2 p > 0,1	292,0 ± 80,0 p > 0,1
Chlorpheniramine	60	0,50 ± 0,09 p < 0,05	162,0 ± 9,6 p < 0,01	5,46 ± 0,95 p < 0,05	7,2 ± 4,4 p > 0,1	250,0 ± 65,0 p > 0,1
Dexchlorpheniramine		0,37 ± 0,08 p > 0,1	148,0 ± 12,4 p > 0,1	4,46 ± 0,50 p > 0,1	9,1 ± 3,1 p > 0,1	252,0 ± 89,0 p > 0,1

Таблица 5б. Въздействие на 90-дневното перорално прилагане на Chlorpheniramine и Dexchlorpheniramine върху хематологичните показатели на 120-ия ден след прекъсване на третирането за 30 дни при женски плъхове

Групи	Доза (mg/kg)	Hct	Hb (g/l)	RBC ($10^{12}/L$)	WBC ($10^9/L$)	Thr ($10^9/L$)
Контрола	–	0,48 ± 0,05	157,0 ± 13,0	5,15 ± 0,26	6,51 ± 3,7	310,0 ± 120,0
Chlorpheniramine	15	0,47 ± 0,06 p > 0,1	157,0 ± 13,1 p > 0,1	5,06 ± 0,75 p > 0,1	7,15 ± 3,85 p > 0,1	220,0 ± 71,0 p < 0,1
Dexchlorpheniramine		0,42 ± 0,07 p < 0,05	139,0 ± 17,4 p < 0,025	5,07 ± 0,39 p > 0,1	5,66 ± 1,6 p > 0,1	310,0 ± 126,0 p > 0,1
Chlorpheniramine	30	0,47 ± 0,05 p > 0,1	160,0 ± 22,7 p > 0,1	5,11 ± 0,74 p > 0,1	4,75 ± 2,57 p > 0,1	287,0 ± 90,0 p > 0,1
Dexchlorpheniramine		0,37 ± 0,07 p < 0,01	137,0 ± 18,5 p < 0,025	4,98 ± 0,50 p > 0,1	5,62 ± 1,5 p > 0,1	240,0 ± 100,0 p > 0,1
Chlorpheniramine	60	0,49 ± 0,04 p > 0,1	167,0 ± 30,7 p > 0,1	5,30 ± 0,41 p > 0,1	4,86 ± 3,44 p > 0,1	340,0 ± 50,0 p > 0,1
Dexchlorpheniramine		0,39 ± 0,09 p < 0,025	148,0 ± 18,0 p > 0,1	4,49 ± 0,60 p < 0,1	5,0 ± 2,8 p > 0,1	219,0 ± 79,0 p < 0,1

Всички групи се състоят от по 10 животни. Стойностите са дадени като средно аритметично ± стандартно отклонение

Заклучение

Получените от нас данни разкриват, че Dехchlorpheniramine – дясновъртящият изомер на Chlorpheniramine, притежава и запазва характерната токсичност на рацемата Chlorpheniramine, израз на което са почти еднаквите средни летални дози (LD₅₀) на двата медикамента при плъхове и при мишки от двата пола, установени и при два пътя на въвеждане – орален и парентерален. Приложени перорално, Chlorpheniramine и Dехchlorpheniramine в дози 60 mg/kg (приблизително 1/5 от LD₅₀) не водят до съществени отклонения в хематокрита, хемоглобина и броя на еритроцитите, левкоцитите и тромбоцитите на третираните в продължение на 90 дни мъжки и женски плъхове спрямо съответните им контроли. Следователно при проследяването на тримесечната хронична токсичност Dехchlorpheniramine и Chlorpheniramine не оказват токсични ефекти върху кръвната картина, като същото важи и при 30- и 60-дневното им прилагане. Резултатите от токсикологичните проучвания дават възможност да се заключи, че Dехchlorpheniramine запазва качествата на Chlorpheniramine по отношение на острата токсичност и влиянието на хроничната токсичност върху кръвната картина при опитни животни.

Библиография

1. Димитров, Т. и Н. Бояджиева. Сравнителна фармакологична оценка на страничните ефекти върху ЦНС на H₁-антагонистите Chlorpheniramine, Dехchlorpheniramine и Diphenhidramine при опитни животни. – Фармация, **53**, 2006, № 1, 30-34.
2. Димитров, Т. и Н. Бояджиева. Фармакологична оценка на антихистаминовата активност на Chlorpheniramine, Dехchlorpheniramine и Diphenhidramine при опитни животни. – Фармация, **53**, 2006, № 2-3, 29-32.
3. Abdelaiz, M. M., O. A. Khair et J. L. Devalia. The potential of active metabolites of antihistamines in the management of allergic disease. – Allergy, **55**, 2000, 425-434.
4. Friedmann, P. S. Assessment of urticaria and angioedema. – Clin. Exp. Allergy, **29**, 1999, Suppl. 3, 109-112.
5. Hasenohr, R. U., K. Weth et J. P. Huston. Intraventricular infusion of the histamine H₁-receptor antagonist Chlorpheniramine improves maze performance and has anxiolytic-like effects in aged hybrid Fischer 344x Brown Norway rats. – Exp. Brain. Res., **128**, 1999, № 4, 435-440.
6. Holen, E., S. Elsayed et A. Nifors. The effect of H₁-receptor antagonist on peripheral blood mononuclear cells, adenod cells and primary cell lines. – APMIS, **103**, 1995, № 2, 98-106.
7. Lazarov, N. et M. Gratzke. Selective expression of histamine receptors in rat mesencephalic trigeminal neurons. – Neuroscience Lett., **44**, 2006, 67-71.
8. Litchfield, J. et F. Wilcoxon. A simplified method of evaluating dose – effect experiments. – J. Pharmacol. Clin. Ther., **96**, 1946, 99-113.
9. NTP Toxicology and carcinogenesis of Chlorpheniramine maleate (CAS № 113-92-8) in F344/N rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies). – Natl. Toxicol. Program Tech. Rep. Ser., **317**, 1986, 1-198.
10. Reynolds, E. F. Martindale the extra pharmacopoeia. London, The Pharmaceutical Press, 1989, 447-449.
11. Schwartz, J. C. et al. Histaminergic transmission in mammalian brain. – Physiol. Rev., **71**, 1999, 1-51.
12. Snook, J. et al. Torsade de pointes ventricular tachycardia associated with astemizole overdose. – Br. J. Clin. Pract., **42**, 1988, 257-259.
13. Ter Laak, A. M. et al. Is there a difference in the affinity of H₁-receptor antagonists for CNS and peripheral receptors? An in vitro study. – Eur. J. Pharmacol., **232**, 1993, 199-205.
14. Timmerman, H. Factor involved in the absence of sedative effects by the second-generation antihistamines. – Allergy, **55**, 2000, Suppl. 60, 5-10.
15. Wood-Baker, R. Histamine and its receptors. – In: Asthma and Rhinitis. W.W. Busse et S.T. Holgate (ed.) London, Blackwell, Scientific, 1995, 791-800.
16. Woosley, R. L. et al. Mechanism of the cardiotoxic action of terfenadine. – JAMA, **269**, 1993, 1532-1536.
17. Zimmerman, P., C. Privo et J. P. Huston. Differential sensitivity of the caudal and rostral nucleus accumbens to the rewarding effects of a H₁-histaminergic receptor blocker as measured with place – preference and self-stimulation behavior. – Neuroscience, **94**, 1999, № 1, 93-103.

Постъпила – 22.02.2007 г.

✉ Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Трайчо Георгиев Димитров
Секция по патофизиология
Медицински факултет
Тракийски университет
ул. „Армейска” № 11
6003 Стара Загора
България

✉ Address for correspondence:

Assoc. Prof. Dr. Traicho Georgiev Dimitrov, M.D., Ph. D.
Department of Pathophysiology
Faculty of Medicine
Thracian University
11 Armeiska str.
6003 Stara Zagora
Bulgaria