

ОСОБЕННОСТИ ГИГИЕНИЧЕСКОГО НОРМИРОВАНИЯ ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Лепешко П.Н.

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Минск, Беларусь

panek13@yandex.by

Публикация посвящена особенностям гигиенического нормирования золедроновой кислоты. Автором представлены результаты токсикологических исследований на различных видах лабораторных животных данной фармацевтической субстанции, на основании которых была разработана и утверждена предельно допустимая концентрация золедроновой кислоты в воздухе рабочей зоны.

Ключевые слова: *золедроновая кислота; токсикология; параметры токсикометрии; предельно допустимая концентрация.*

FEATURES OF HYGIENIC RATING OF ZOLEDRIC ACID

Liapioshka P.N.

Belarussian State Medical University

Minsk, Belarus

The publication is devoted to the peculiarities of hygienic rationing of zoledronic acid. The author presents the results of toxicological studies on various types of laboratory animals of this pharmaceutical substance, on the basis of which the maximum permissible concentration of zoledronic acid in the air of the working area was developed and approved.

Key words: *zoledronic acid; toxicology; toxicometry parameters; maximum permissible concentration.*

В настоящее время в Республике Беларусь расширяется производство ассортимента лекарственных средств отечественных фармацевтических компаний, которые имеют хороший потенциал для развития как внутри страны, так и на внешних рынках. Одним из перспективных лекарственных средств относится золедроновая кислота, являющаяся основой производства отечественного лекарственного средства, в связи с чем возникла необходимость проведения токсикологических исследований данной фармацевтической субстанции для установления особенностей ее биологического действия, особенно при ингаляционном поступлении, с последующей разработкой гигиенического норматива содержания золедроновой кислоты в воздухе рабочей зоны.

Золедроновая кислота – бисфосфонат третьего поколения, обладающий избирательным действием на костную ткань. Золедроновая кислота относится к группе корректоров метаболизма в костной и хрящевой ткани по клинической классификации, по химическому строению представляет собой производное азотсодержащих бисфосфонатов, что и определило применение золедроновой кислоты в качестве профилактики злокачественной гиперкальциемии и костных метастазов при злокачественных опухолях.

Цель – установить особенности биологического действия для разработки гигиенического норматива фармацевтической субстанции золедроновая кислота в воздухе рабочей зоны.

Токсиколого-гигиеническое изучение образца препарата выполнено в соответствии с инструкциями 1.1.11-12-206-2003 «Гигиеническое нормирование лекарственных средств в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест и воде водных объектов», 1.1.11-12-35-2004. «Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ» [1, 2]. Работа выполнена с соблюдением правил гуманного отношения к животным в соответствии с принципами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в эксперименте (1986).

Клиническая картина острого отравления при внутрижелудочном введении золедроновой кислоты у крыс и у мышей проявлялась в общей заторможенности и гиподинамии на 3-4 сутки при воздействии доз выше 100 мг/кг. На 4-5 сутки после воздействия у лабораторных животных развивался паралич с последующей гибелью. При внутрибрюшинном введении клиническая картина острого отравления не отличалась, но развивалась на 5-6 сутки при воздействии доз выше 5 мг/кг с последующей гибелью части животных в более поздние сроки на 6-9 сутки. Внешние признаки интоксикации у выживших животных исчезали на 13-14 сутки после введения препарата (таблица 1).

Таблица 1 – Параметры острой токсичности золедроновой кислоты при однократном внутрижелудочном и внутрибрюшинном введении

Вид животных	Метод введения	Величины летальных доз, мг/кг			Показатели потенциальной опасности острого отравления	
		DL ₁₆	DL ₅₀	DL ₈₄	S	R
Мыши	внутрижелудочно	23	123,8 ± 37,8	227	3,6	9,87
	внутрибрюшинно	6,1	14,3 ± 5,6	19,7	1,82	3,23
Крысы	внутрижелудочно	48,8	104,9 ± 17,4	171,2	1,91	3,51
	внутрибрюшинно	4,1	12,5 ± 3,8	24,5	2,62	5,98

Примечания: DL₁₆ - доза, вызывающая 16% летальных исходов; DL₅₀ - доза, вызывающая 50% летальных исходов (среднесмертельная); DL₈₄ - доза, вызывающая 84% летальных исходов; S - функция угла наклона прямой "доза-эффект"; R - размах летальных доз (отношение DL₈₄/ DL₁₆)

В эксперименте на белых крысах при однократном ингаляционном поступлении золедроновой кислоты была установлена среднесмертельная концентрация исследуемой фармацевтической субстанции в воздухе. Для этого проводили ингаляционное воздействие золедроновой кислотой на лабораторных животных в концентрациях от 100 мг/м³ до 450 мг/м³.

Клиническая картина острого отравления проявлялась в общей заторможенности и гиподинамии на 5-6 сутки при воздействии концентраций выше 176 мг/м^3 . На 7-8 сутки отмечались боковое положение тела животного и отсутствие реакции на прикосновение с последующей гибелью части крыс. Внешние признаки интоксикации у выживших животных исчезали на 12-14 сутки после введения препарата. Среднесмертельная концентрация при ингаляционном воздействии фармацевтической субстанции золедроновая кислота для белых крыс составила $233,7 \pm 39,2 \text{ мг/м}^3$.

Таким образом, при изучении параметров острой токсичности было установлено, что фармацевтическая субстанция золедроновая кислота представляет опасность при ингаляционном воздействии и относится к первому классу опасности (чрезвычайно опасные вещества) по ГОСТ 12.1.007-76 «ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности» [3] и первому классу токсичности (чрезвычайно токсично) по ТКП 125-2008 (02040) «Надлежащая лабораторная практика» [4].

Количество и выраженность изменений клинико-биохимических и морфологических показателей при хроническом ингаляционном воздействии в исследуемых концентрациях свидетельствует о дозозависимых эффектах действия золедроновой кислоты.

По окончании хронического 4-месячного эксперимента при ингаляционном воздействии золедроновой кислоты в концентрации $0,1 \text{ мг/м}^3$ (1 опытная группа) отмечалось статистически значимое по сравнению с контролем увеличение объема эритроцита на 6 % и содержания гемоглобина в эритроците на 7 %, снижение активности АЛТ и повышение активности АСТ на 12,5 %, увеличение содержания мочевины в сыворотке крови на 20 %, снижение рН мочи на 10 %, увеличение относительного коэффициента массы почек на 13 %, увеличение содержания мочевины в моче на 19 % и увеличение содержания хлоридов в моче на 38 %.

При воздействии концентрации равной $0,05 \text{ мг/м}^3$ (2 опытная группа) обнаружено статистически значимое по сравнению с контролем аналогичное увеличение объема эритроцита и снижение содержания гемоглобина в нем (6 % и 7 %) и снижение активности АСТ (12,5 %); снижение активности АЛТ на 18,8 %, сохранилось присутствие белка в моче. Со стороны мочевыделительной системы выявлены такие же статистически значимые изменения как и в 1 опытной группе, но менее выраженные (снижение рН мочи на 6,7 %, увеличение относительного коэффициента массы почек на 12 % и увеличение содержания хлоридов в моче на 23,9 %).

При статистической обработке результатов хронического ингаляционного воздействия золедроновой кислоты в концентрации $0,01 \text{ мг/м}^3$ (3 опытная группа) было обнаружено только увеличение содержания хлоридов в моче на 23,9 % ($p < 0,05$).

На основании анализа полученных данных изменений морфофункциональных показателей белых крыс, подвергшихся 4-х месячному ингаляционному поступлению золедроновой кислоты в концентрациях

0,01 мг/м³, 0,05 мг/м³ и 0,1 мг/м³, установлен порог хронического действия золедроновой кислоты по содержанию хлоридов в моче на уровне 0,01 мг/м³.

Рассчитанная зона хронического действия золедроновой кислоты составила 3000, что позволило отнести данную фармацевтическую субстанцию к 1 классу опасности (чрезвычайно опасные вещества) по ГОСТ 12.1.007-76 [3].

Таким образом установлено, что золедроновая кислота, предназначенная для лечения злокачественной гиперкальциемии и профилактики костных метастазов при различных опухолях, относится к чрезвычайно опасным и чрезвычайно токсичным веществам (1 класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности», 1 класс токсичности по ТКП 125-2008 (02040) «Надлежащая лабораторная практика»), а также обладает гемотоксическим действием, оказывает влияние на функциональное состояние почек и печени и имеет слабую потенциальную аллергенную активность.

В качестве гигиенического норматива утверждена предельно допустимая концентрация золедроновой кислоты в воздухе рабочей зоны без числового значения с обозначением «²» – должен быть исключен контакт с органами дыхания и кожей при обязательном контроле воздуха рабочей зоны на уровне чувствительности не менее 0,001 мг/м³ с отметкой «а» (аэрозоль), 1 класс опасности.

С целью обеспечения безопасных условий труда работающих на производстве золедроновой кислоты организация технологического процесса должна исключать контакт с органами дыхания путем использования технологических и санитарно-технических профилактических мероприятий (использование коллективных и индивидуальных средств защиты).

Список литературы

1. Гигиеническое нормирование лекарственных средств в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест и воде водных объектов : инструкция 1.1.11-12-206-2003 : утв. постановлением Гл. гос. сан. врачом Респ. Беларусь 30.12.2003 г. №206 // Коммун. гигиена : сб. норм. док. / РЦГЭиОЗ – Минск, 2003. – Ч.2. – С. 13-63.

2. Инструкция 1.1.11-12-35-2004. Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 14.12.2004. – Минск, 2004. – 43 с.

3. ГОСТ 12.1.007-76 Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. – Введ. 1977-01-01. – М. : Изд-во стандартов, 1976. – 8 с.

4. Надлежащая лабораторная практика : ТКП 125-2008 (02040) / М-во здравоохранения Респ. Беларусь. – Введ. 2008-05-01. – Минск : РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Минздрава, 2008. – 34 с.