

УДК 615.22 : 615.9

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КОМБИНИРОВАНИЯ БЛОКАТОРА КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ АМЛОДИПИНА С БЛОКАТОРАМИ АНГИОТЕНЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

О.И. Авдеева, М.Н. Макарова,
И.Е. Макаренко, П.В. Буренков,
М.Г. Шубина, В.А. Кашкин

ЗАО «Санкт-Петербургский институт
фармации», 188663, Ленинградская обл.,
Всеволожский р-н, пос. Кузьмоловский,
Российская Федерация

В статье обобщены полученные экспериментальные данные о токсикологическом взаимодействии блокатора медленных кальциевых каналов амлодипина с блокаторами ангиотензин II (подтип AT1) рецепторов (валсартан и лозартан). Исследования токсичности проведены на аутбредных крысах при однократном внутрижелудочном введении в дозах, позволивших оценить летальные дозы исследуемых объектов (амлодипин, валсартан, лозартан, амлодипин+лозартан 1:10, амлодипин+лозартан 1:20, амлодипин+валсартан 1:16, амлодипин+валсартан 1:32). По результатам исследований показана возможность различных типов токсикологического взаимодействия представителей классов блокаторов медленных кальциевых каналов и блокаторов ангиотензиновых рецепторов: от потенцирования токсических эффектов до антагонизма в отношении токсичности. Выявленное токсикологическое взаимодействие в фиксированных комбинациях зависит от доли активных компонентов в комбинации, а также от особенностей механизмов действия и фармакокинетики каждого активного компонента.

Ключевые слова: антигипертензивные средства, блокаторы медленных кальциевых каналов, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, токсикологическое взаимодействие, доклинические исследования, острая токсичность на крысах.

Введение. Артериальная гипертония (АГ) относится к чрезвычайно важным проблемам здравоохранения большинства стран мира. Из 142 млн. человек, проживающих в России, около 42 млн. страдают АГ (среди мужчин распространенность АГ – 39%, среди женщин – 41%). На долю гипертонической болезни как непосредственной причины смерти приходится 1,8% всех ее случаев. Однако АГ является важнейшим пусковым фактором поражений артерий миокарда, почек и головного мозга еще на этапе субклинического течения. У лиц, длительно страдающих АГ, значительно чаще развиваются инфаркт миокарда и другие формы ИБС, изменения сосудов главно-

го дна, хроническая сердечная недостаточность. В патогенезе мозгового инсульта повышение артериального давления (АД) является основной причиной около 70% всех типов нарушений мозгового кровообращения – ишемического, геморрагического, тромботического [1].

Несмотря на все усилия организаторов здравоохранения, клиницистов и фармацевтической промышленности, частота достижения целевых уровней АД среди пациентов с доказанным диагнозом АГ остается недостаточной. Сейчас очевидно, что повышение АД является следствием взаимодействия множества факторов, одну специфическую причину выявляют редко. Мно-

Авдеева Ольга Ильинична (Avdeeva Olga Ilyinichna), кандидат фармацевтических наук, ведущий научный сотрудник ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации», 188663, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, пос. Кузьмоловский, Российская Федерация, avdeeva1376@yandex.ru
Макарова Марина Николаевна (Makarova Marina Nikolaevna), доктор медицинских наук, заместитель генерального директора по науке ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации», 188663, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, пос. Кузьмоловский, Российская Федерация, mmm2410@yandex.ru
Макаренко Игорь Евгеньевич (Makarenko Igor Evgenievich), руководитель группы токсикологии ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации», 188663, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, пос. Кузьмоловский, Российская Федерация, malaig@ya.ru
Буренков Павел Валерьевич (Burenkov Pavel Valerievich), токсиколог ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации», 188663, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, пос. Кузьмоловский, Российская Федерация, Gibson.Explorer@yandex.ru
Шубина Мария Гурьевна (Shubina Maria Guriyevna), токсиколог ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации», 188663, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, пос. Кузьмоловский, Российская Федерация, zju12@mail.ru
Кашкин Владимир Александрович (Kashkin Vladimir Alexandrovich), кандидат медицинских наук, руководитель группы экспериментальной фармакологии ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации», 188663, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, пос. Кузьмоловский, Российская Федерация, kashkinv@gmail.com

гофакторный патогенез АД и сложное взаимодействие факторов, регулирующих уровень АД, являются причиной того, что часто не удается нормализовать АД, избирательно воздействуя на один механизм. Более того, лекарственное воздействие на любой компонент регуляции АД приводит к компенсаторному ответу и активации контр-регуляторных механизмов, которые противодействуют снижению АД, даже если воздействие было направлено на доминирующий патофизиологический механизм. Как следствие, при монотерапии ограниченная способность снижать АД характерна для всех классов антигипертензивных препаратов.

В 2009 г. были опубликованы данные ретроспективного анализа результатов 42 исследований, посвященных разнообразным схемам гипотензивной терапии, проведенных в период 1966–2008 гг. (общее число пациентов – более 10 000). Изучив результаты рандомизированных испытаний с использованием двух препаратов из четырех основных классов антигипертензивных средств, авторы пришли к выводу о том, что комбинация двух любых препаратов примерно в 5 раз эффективнее снижает высокое АД, чем увеличение дозы каждого из этих препаратов при монотерапии. Одной из самых «успешных» лекарственных комбинаций заслуженно является сочетание дигидропиридиновых производных блокаторов медленных кальциевых каналов с ингибиторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [2].

Высокая эффективность комбинации блокаторов медленных кальциевых каналов, работающих в сосудистой стенке, с блокаторами ангиотензиновых рецепторов была также подтверждена в нескольких крупных международных исследованиях [3, 4].

Учитывая потенцирование фармакологических эффектов блокаторов медленных кальциевых каналов и блокаторов ангиотензиновых рецепторов, представляется актуальной оценка их токсикологического взаимодействия, что и явилось целью данного исследования.

Материалы и методы исследования. Исследования были проведены на аутбредных крысах самцах и самках массой тела 200-250 г. разведения РАМН «Рапполово». Животных содержали в стандартных условиях с соблюдением полноценного пищевого рациона и свободного доступа к воде. При изучении острой токсичности препараты вводили однократно внутривенно. Наблюдение за животными осуществлялось в течение 14-ти дней, на 15-й день животных подвергали эвтаназии с помощью CO₂ – камеры.

Для оценки общетоксического действия препаратов регистрировали летальность животных в ходе экспериментов, клиническую картину

интоксикации, динамику массы тела, показатели коэффициентов массы внутренних органов. Оценку токсикологического взаимодействия проводили по методу Финни [5].

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

В качестве объектов исследования были использованы амлодипин (блокатор медленных кальциевых каналов II поколения), лозартан и валсартан (блокаторы ангиотензиновых рецепторов подтипа AT1), а также фиксированные комбинации амлодипин+лозартан 1:10 и 1:20 и амлодипин+валсартан 1:16 и 1:32.

Выбор доз для оценки острой токсичности монопрепаратов и фиксированных комбинаций был определен имеющимися данными MSDS (Material Safety Data Sheet): ЛД₅₀ амлодипина при внутривенном введении крысам самцам 393 мг/кг, самкам 686 мг/кг [6], максимально переносимая доза лозартана при внутривенном введении крысам - 2000 мг/кг [7], ЛД₅₀ валсартана при внутривенном введении крысам > 2000 мг/кг [8]. Максимальные протестированные дозы составили для лозартана 2000 мг/кг, валсартана 5000 мг/кг, амлодипина 200 мг/кг, для фиксированных комбинаций (по амлодипину) 300 мг/кг.

Результаты и обсуждение. Рассчитать средне-летальные дозы (ЛД₅₀) в протестированных диапазонах доз для монопрепаратов оказалось невозможно, так как летальность была зарегистрирована либо в одной группе, либо не достигла 50%. Минимальные летальные дозы (ЛД₁₀) составили для амлодипина 100 мг/кг, для лозартана 1000 мг/кг, для валсартана 5000 мг/кг. Для фиксированных комбинаций в большинстве случаев были рассчитаны как ЛД₁₀, так и ЛД₅₀.

Далее был проведен анализ токсикологического взаимодействия в лекарственных комбинациях по Финни с использованием уравнения аддитивности:

$$1/\text{ЛД}_{50}(\text{АВ}) = f_a/\text{ЛД}_{50}(\text{А}) + f_b/\text{ЛД}_{50}(\text{Б})$$

Однако в связи с тем, что для всех объектов исследования были установлены только ЛД₁₀, ЛД₅₀ в уравнении было заменено на минимальную летальную дозу, и уравнение приобрело следующий вид:

$$1/\text{ЛД}_{10}(\text{АВ}) = f_a/\text{ЛД}_{10}(\text{А}) + f_b/\text{ЛД}_{10}(\text{Б}),$$

где ЛД₁₀ (АВ) — гипотетическое значение ожидаемой летальной дозы (ЛД₁₀) комбинации А+Б, соответствующее условию аддитивности токсического действия компонентов комбинации; f_a, f_b — дозировки компонентов А, Б в комбинации, выраженные в долях от суммарной дозировки комбинации, принятой за единицу; ЛД₁₀(А), ЛД₁₀(Б) — экспериментально определяемые, фактические значения ЛД₁₀ отдельных компонентов комбинации (А, Б).

В зависимости от соотношения гипотетического значения LD_{10} комбинации, вычисленной по формуле на основании LD_{10} отдельных компонентов, и фактического, экспериментально определенного значения LD_{10} комбинации, был сделан вывод о токсикологическом взаимодействии [5].

1. Отсутствие токсикологического взаимодействия. Отношение $LD_{10}(\text{гип})/LD_{10}(\text{факт})$ равно или близко к 1. Токсичность компонентов в комбинации может суммироваться, т.е. соответствует первичной гипотезе аддитивного синергизма.

2. Токсикологическое взаимодействие по типу антагонизма. Отношение $LD_{10}(\text{гип})/LD_{10}(\text{факт})$ равно или меньше 0,57, т.е. возможно снижение токсичности компонентов в комбинации.

3. Токсикологическое взаимодействие по типу потенцирования. Отношение $LD_{10}(\text{гип})/LD_{10}(\text{факт})$ равно или более 1,75, т.е. возможно повышение токсичности компонентов в комбинации.

Результаты оценки токсикологического взаимодействия представлены в таблице 1.

Явных различий в симптомах интоксикации между изученными объектами не выявлено. Клиническая картина интоксикации проявлялась в угнетении общего состояния, увеличении частоты дыхания и одышке, принятии животными вынужденного положения – лежа на животе, гиподинамии. Данные признаки проходили в течение 2 – 3 часов в случае введения препаратов в дозах, не вызывающих гибели, или в течение суток в группах, где часть животных погибала.

После введения исследуемых объектов летальность можно охарактеризовать, как позднюю отсроченную смертность, основной процент падежа животных пришелся на период с 48 часов после введения до 7 дней.

Состояние выживших экспериментальных животных полностью нормализовалось в течение

разных сроков наблюдения (исчезли вялость, гиподинамия):

Амлодипин – 2 дня;

Лозартан – 2 дня;

Валсартан – 2 дня.

Фиксированная комбинация амлодипин+валсартан 1:16 – 14 дней;

Фиксированная комбинация амлодипин+валсартан 1:32 – 4 дня;

Фиксированная комбинация амлодипин+лозартан 1:10 – 7 дней;

Фиксированная комбинация амлодипин+лозартан 1:20 – 7 дней;

При некропсии погибших крыс были выявлены признаки острой сердечной недостаточности, которая и явилась причиной гибели. Кроме того, после введения фиксированных комбинаций амлодипин+лозартан обнаружено токсическое поражение почек, а после введения амлодипина в виде монопрепарата или фиксированной комбинации у погибших животных был выявлен гастроэнтероколит.

Оценка динамики массы тела выживших животных не показала статистически значимых отличий от контрольной группы.

Результаты вскрытия животных через 14 суток после введения препаратов представлены в таблице 2.

Наличия каких-либо других остаточных явлений, связанных с перенесенной интоксикацией, у выживших животных не выявлено.

Проведенное исследование оценки токсикологического взаимодействия показало, что фармакологическое взаимодействие не исключает токсикологического взаимодействия, которое зависит от доли каждого компонента в комбинации и, по-видимому, от особенностей механизмов действия и фармакокинетики действующих ве-

Таблица 1

Оценка токсикологического взаимодействия амлодипина с лозартаном и амлодипина с валсартаном в фиксированных комбинациях

Фиксированная комбинация	Пол животных	Фактическая LD_{10}	Гипотетическая LD_{10}	Соотношение LD_{10} гип./ LD_{10} фак.	Вывод о токсикологическом взаимодействии
Амлодипин+ лозартан 1:10	Самцы	671 мг/кг	550 мг/кг	0,82	отсутствует
	Самки	297 мг/кг		1,85	потенцирование
Амлодипин+ лозартан 1:20	Самцы	714 мг/кг	698 мг/кг	0,98	отсутствует
	Самки	651 мг/кг		1,07	отсутствует
Амлодипин+ валсартан 1:16	Самцы	544 мг/кг	1285 мг/кг	2,36	потенцирование
	Самки	397 мг/кг		3,24	потенцирование
Амлодипин+ валсартан 1:32	Самцы	8250 мг/кг	2024 мг/кг	0,25	антагонизм
	Самки				антагонизм

Остаточные явления, связанные с перенесенной интоксикацией, обнаруженные через 14 суток после введения

Объект исследования	Патологические изменения		
	в почках	в ЖКТ	в печени
Амлодипин	---	---	---
Лозартан	---	---	---
Валсартан	---	---	---
Амлодипин+ лозартан 1:10	В дозах более 150ВТД*	В дозах более 250ВТД	Увеличение коэффициента массы в дозах более 50ВТД
Амлодипин+ лозартан 1:20	В дозах более 75ВТД	---	Увеличение коэффициента массы в дозах более 25ВТД
Амлодипин+ валсартан 1:16	---	---	---
Амлодипин+ валсартан 1:32	---	---	---

Примечание: - * - ВТД – высшая терапевтическая доза

ществ.

Результаты оценки токсикологического взаимодействия по Финни показали, что увеличение доли в комбинации менее токсичного компонента (блокаторов ангиотензиновых рецепторов) уменьшает токсикологическое взаимодействие, от потенцирования к аддитивному синергизму (суммации), вплоть до токсикологического антагонизма.

Также, вероятно, играют роль особенности механизма действия и метаболизма.

Амлодипин метаболизирует в печени с участием цитохромов P450 CYP3A4 и CYP3A5 [9]. 95—98% амлодипина связывается с белками плазмы [10].

Вальсартан связывается с ангиотензиновыми рецепторами неконкурентно, метаболизирует минимально, без участия монооксигеназной системы печени [11].

Лозартан связывается с ангиотензиновыми рецепторами конкурентно. Метаболизирует в печени с участием двух ферментов цитохрома P450 CYP2C9 и CYP3A4 [12], до активного метаболита E3174 с образованием альдегида как промежуточного продукта реакции (рис. 1).

Связывание с белками плазмы лозартана и активного его метаболита высокое - более 98%. Антагонист рецепторов ангиотензина II лозартан обладает наиболее слабой аффинностью к подтипу AT1-рецепторам, но его активный метаболит (E3174), концентрация ко-

торого в плазме после перорального приема лозартана составляет около 14% [13], связывается с рецепторами в 10 раз сильнее основной молекулы. В связи с этим лозартан стали рассматривать как пролекарство, активность которого связана с карбоксилированием лозартана до E3174 [14].

Учитывая особенности фармакокинетики активных компонентов, можно предположить, что гепатотоксичность и нефротоксичность комбинации амлодипин+лозартан обусловлена конкуренцией действующих веществ за метаболизм с участием цитохрома P450 CYP 3A4, в результате чего идет снижение скорости конъюгации веществ, и, как следствие, увеличение их токсичности. Данное предположение подтверждается прямой зависимостью токсического воздействия на печень и почки от доли лозартана в комбинации.

Более низкая токсичность валсартана в сравнении с лозартаном обусловлена его способностью неконкурентно связываться с ангиотензиновыми рецепторами, а отсутствие конкуренции за биотрансформацию с амлодипином в комбинации 1:16 приводит к исчезновению остаточных явлений интоксикации, а в соотношении 1:32 – к ток-

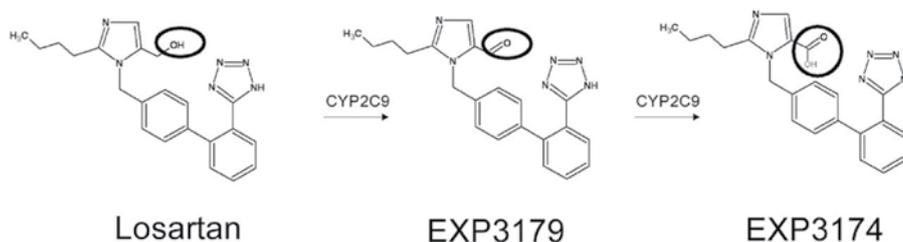


Рис. 1. Метаболизм лозартана в печени.

сикологическому взаимодействию по типу антагонизма.

Заклучение. Таким образом, при создании фиксированных комбинаций лекарственных средств целесообразно учитывать вероятность токсикологического взаимодействия, и изучать этот аспект на этапе доклинического изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Маколкин В.И. Путь к улучшению лечения артериальной гипертонии – комбинированная терапия // РМЖ. 2011. № 2. С. 74–77.
2. Сорокин Е.В., Карпов Ю.А. Комбинированная антигипертензивная терапия – ключ к повышению эффективности сердечно – сосудистой профилактики // Кардиология. РМЖ. 2012. № 25. 1304.
3. Park C.G. et al. // Am. J. Cardiovasc. Drugs. 2012. V. 12. № 1. P. 35.
4. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Возможности рациональной комбинированной антигипертензивной терапии: итоги международного клинического исследования ГЕМЕРА // Терапевтический архив. 2013. № 10. С. 10 – 22.
5. Finney D.J. A statistical treatment of the sigmoid response curves/ Probit analysis. 2nd ed. Cambridge. Univ. Press. 1952. P. 131–140.
6. MSDS Caduet (Amlodipine besylate/ Atorvastatin calcium) tablets-5 mg/10 mg and 10 mg/20 mg [http://www.pfizer.com/files/products/material_safety_data/PZ01099.pdf], электронный ресурс, дата обращения 24.10.2013.
7. MSDS Losartan Potassium Tablets [http://www.pfizer.com/files/products/material_safety_data/PZ01099.pdf], электронный ресурс, дата обращения 24.10.2013.
8. MSDS и ЛД50 Валсартан. Электронный ресурс: http://www.usp.org/pdf/EN/

REFERENCES:

1. Makolkin V.I. The way to improve the treatment of hypertension - combination therapy // RMZh. 2011. № 2. S. 74–77 (in Russian).
2. Sorokin E.V., Karpov Yu.A. Combined antihypertensive therapy - the key to improving the efficiency of the cardio-vascular prevention // Cardiology. RMZh. 2012. № 25. 1304 (in Russian).
3. Park C.G. et al. // Am. J. Cardiovasc. Drugs. 2012. V. 12. № 1. P. 35.
4. Chazova I.E., Martynuk T.V. Features a rational combination of antihypertensive therapy: results of an international clinical trial HEMERA // Therapeutic archive. 2013. № 10. S. 10 – 22 (in Russian).
5. Finney D.J. A statistical treatment of the sigmoid response curves/ Probit analysis. 2nd ed. Cambridge. Univ. Press. 1952. P. 131–140.
6. MSDS Caduet (Amlodipine besylate/ Atorvastatin calcium) tablets-5 mg/10 mg and 10 mg/20 mg. Available at: http://www.pfizer.com/files/products/material_safety_data/PZ01099.pdf, (Accessed 24 October 2013)
7. MSDS Losartan Potassium Tablets. Available at: http://www.pfizer.com/files/products/material_safety_data/PZ01099.pdf, (Accessed 24 October 2013)
8. MSDS и ЛД50 Valsartan. Available at: 11. http://www.usp.org/pdf/EN/referenceStandards/msds/1708762.pdf. 12. (Accessed November 2014)
13. Kim K. A., Park P. W., Park J. Y. Effect

Кроме того, необходимо оценивать взаимодействие двух активных субстанций во всех соотношениях компонентов, так как они могут различаться. Также следует учитывать особенности механизмов действия и фармакокинетики отдельных представителей одного фармакологического класса, например, при замене препаратов.

- referenceStandards/msds/1708762.pdf. Дата обращения 11.2014 г.
9. Kim K. A., Park P. W., Park J. Y. Effect of cytochrome P450 3A5* 3 genotype on the stereoselective pharmacokinetics of amlodipine in healthy subjects //Chirality. 2009. T. 21. №. 5. С. 485–491.
10. Beresford A. P., Macrae P. V., Stopher D. A. Metabolism of amlodipine in the rat and the dog: a species difference //Xenobiotica. 1988. T. 18. №. 2. С. 169–182.
11. Nakashima A. et al. Identification of cytochrome P450 forms involved in the 4-hydroxylation of valsartan, a potent and specific angiotensin II receptor antagonist, in human liver microsomes //Xenobiotica. 2005. T. 35. №. 6. С. 589–602.
12. Stearns R. A. et al. Biotransformation of losartan to its active carboxylic acid metabolite in human liver microsomes. Role of cytochrome P4502C and 3A subfamily members //Drug metabolism and disposition. 1995. T. 23. №. 2. С. 207–215.
13. Lo MW, Goldberg MR, McCrea JB, Lu H, Furtek CI, Bjornsson TD. Pharmacokinetics of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, and its active metabolite EXP3174 in humans // Clin Pharmacol Ther. 1995; V.58(6) p.641-9.
14. Yun C. H. et al. Oxidation of the angiotensin II receptor antagonist losartan (DuP 753) in human liver microsomes. Role of cytochrome P4503A (4) in formation of the active metabolite EXP3174 //Drug metabolism and disposition. 1995. T. 23. №. 2. С. 285–289.

- of cytochrome P450 3A5* 3 genotype on the stereoselective pharmacokinetics of amlodipine in healthy subjects //Chirality. 2009. T. 21. №. 5. С. 485–491.
14. Beresford A. P., Macrae P. V., Stopher D. A. Metabolism of amlodipine in the rat and the dog: a species difference //Xenobiotica. 1988. T. 18. №. 2. С. 169–182.
15. Nakashima A. et al. Identification of cytochrome P450 forms involved in the 4-hydroxylation of valsartan, a potent and specific angiotensin II receptor antagonist, in human liver microsomes //Xenobiotica. 2005. T. 35. №. 6. С. 589–602.
16. Stearns R. A. et al. Biotransformation of losartan to its active carboxylic acid metabolite in human liver microsomes. Role of cytochrome P4502C and 3A subfamily members //Drug metabolism and disposition. 1995. T. 23. №. 2. С. 207–215.
17. Lo MW, Goldberg MR, McCrea JB, Lu H, Furtek CI, Bjornsson TD. Pharmacokinetics of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, and its active metabolite EXP3174 in humans // Clin Pharmacol Ther. 1995; V.58(6) p.641-9.
18. Yun C. H. et al. Oxidation of the angiotensin II receptor antagonist losartan (DuP 753) in human liver microsomes. Role of cytochrome P4503A (4) in formation of the active metabolite EXP3174 //Drug metabolism and disposition. 1995. T. 23. №. 2. С. 285–289.

O.I. Avdeeva, M.N. Makarova, I.E. Makarenko, P.V. Burenkov, M.G. Shubina, V.A. Kashkin

TOXICOLOGICAL EVALUATION OF COMBINATION OF AMLODIPINE CALCIUM CHANNELS BLOCKER WITH ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKERS

Saint-Petersburg Institute of Pharmacy, settlement Kuzmolovsk, Vsevolozhsk district, 188663, Leningrad region, Russian Federation

The article summarizes experimental data on toxicological interactions of blocker of amlodipine slow calcium channels with angiotensin II (AT1 subtype) receptors blockers (valsartan and losartan). Toxicity studies were performed in outbred rats after a single intragastric administration in doses permitting to estimate lethal doses for the objects under investigation (amlodipine, valsartan, losartan, amlodipine+ losartan 1:10, amlodipine+ losartan 1:20, amlodipine + valsartan 1:16, amlodipine + valsartan 1:32). Based on the research outcome, the possibility of different types of toxicological interaction is shown between representatives of classes of slow calcium channels blockers and angiotensin II receptors blockers: from potentiation of toxic effects to the antagonism in relation to toxicity. Identified toxicological interactions in fixed combinations depend on the proportion of active ingredients in the combination, as well as on modes of action features and pharmacokinetics of each active ingredient.

Keywords: antihypertensive preparations; blockers of slow calcium channels; angiotensin receptors blockers; toxicological interaction; preclinical studies; acute toxicity in rats.

Материал поступил в редакцию 08.07.2015 г.