

## ІСТОРІЯ СТВОРЕННЯ ХЛОДИТАНУ – ІНГІБИТОРА ФУНКЦІЇ КОРИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ

Я.Г. Бальон

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка  
НАМН України, м. Київ

Пошук речовин, які гальмують синтез гормонів в залозах внутрішньої секреції, залишається важливою проблемою. На сьогодні відома ціла низка таких сполук, за допомогою яких можливе блокування біосинтезу гормонів. Так, наприклад, в щитоподібній залозі це мерказоліл, пропілтіоурацил, перхлорат калію. Зі сполук, що пригнічують функцію кори надниркових залоз, на особливу увагу заслуговують похідні 1,1-дифенілетану.

В 1948-1949 рр. американські вчені А.Нельсон і Д.Вудард, вивчаючи дію різноманітних інсектицидів на організм тварин, помітили, що технічний дихлордифенілдіхлоретан (ДДД) викликає у собак атрофію, аж до некрозу, кори надниркових залоз (КНЗ). При цьому сітчаста та пучкова зони руйнуються повністю, а клубочкова – частково. Це повідомлення стимулювало подальше дослідження впливу складових технічного ДДД на КНЗ. В 1957 р. Д.Ніколс і Д.Хеніган виділили з ДДД низку сполук і показали, що лише деякі із них спричиняють атрофію КНЗ. Виявилося, що найбільша адренкортиколітична активність була притаманна ортопара-ізомеру ДДД (о,п'-ДДД), вміст якого в технічному ДДД становив 5-7%. На початку 60-х років ХХ ст. з'явилися перші публікації про застосування о,п'-ДДД при лікуванні раку КНЗ. Відзначалося, що прийом препарату призводив до гальмування росту первинної пухлини, зменшення й навіть розсмоктування метастазів та ремісії захворювання.

В 1966 р. директор Інституту Василь Павлович Комісаренко поставив перед хіміками лабораторії органічного синтезу та хімреактивів (завідувач Крощенко М.М.) завдання розробити спосіб отримання чистого о,п'-ДДД. Після раптової смерті М.М. Крощенка новим керівником лабораторії став Я.Г. Бальон. В 1967 р. було розроблено метод отримання о,п'-ДДД і почалося напруження препарату: спочатку по 75-100 г на тиждень, потім – 200-250 г і більше.

Найбільшими споживачами препарату о,п'-ДДД були хірургічний відділ (керівник І.В. Комісаренко) та лабораторія патофізіології (керівник В.П. Комісаренко), а потім майже всі підрозділи Інституту. Після 8 років (за цей час було напружено майже 66 кг о,п'-ДДД) ретельних експериментальних і клінічних досліджень о,п'-ДДД, який згодом отримав фармакологічну назву "хлодитан", було дозволено для застосування при лікуванні хвороби Іценка-Кушинга, раку молочної залози і раку КНЗ (наказ міністра ОЗ СРСР № 933 від 13.10.1975 р.).

Найважчі випробування довелося долати при організації промислового випуску як субстанції о,п'-ДДД, так і його таблетованої форми. На той час найвірогідніше субстанцію міг випускати Дослідний завод Київського філіалу Державного науково-дослідного і проектного інституту хлорної промисловості, оскільки перші партії збагаченого о,п'-ізомером ДДД були отримані саме там. Дирекція цього закладу зажадала, щоб був розроблений промисловий регламент на випуск даного препарату. В стислий термін такий документ був підготовлений, але виникла інша проблема – необхідний був дозвіл Міністерства хімічної промисловості СРСР, зокрема від-

ділу "Союзхлор", на виробництво о,п'-ДДД. Попри усі організаційні труднощі, за два тижні Дослідний завод Інституту хлорної промисловості приступив до випуску субстанції о,п'-ДДД.

Для початку випуску таблеток хлодитану в лабораторії органічного синтезу та хімреактивів Інституту для фармоб'єднання "Дарниця" було синтезовано 1,5 кг субстанції о,п'-ДДД, щоб відпрацювати необхідні етапи випуску і аналізу таблеток. Поки організовувався випуск субстанції о,п'-ДДД, фармоб'єднання "Дарниця" підготувалося до його таблетування, і в 1976 році були випущені перші партії препарату. В цьому ж році групі вчених Інституту – Бальону Я.Г., Гордієнку В.М., Комісаренку І.В., Резнікову О.Г., очолюваної Василем Павловичем Комісаренком, – за впровадження хлодитану в практику охорони здоров'я була присуджена Державна премія УРСР в галузі науки та техніки (Постанова ЦК Компартії України і Ради міністрів УРСР від 14 грудня 1976 р.).

## ІН'ЄКЦІЙНА ФОРМА ІНГІБИТОРА ФУНКЦІЇ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ о,п'-ДДД (ХЛОДИТАНУ)

Я.Г. Бальон, О.С. Коляса, О.В. Сімуров, В.В. Ховака

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка  
НАМН України, м. Київ

Найбільшу адренкортиколітичну активність із відомих на сьогодні інгібіторів функції кори надниркових залоз проявляє ортопара-дихлордифенілдіхлоретан (о,п'-ДДД, хлодитан, мітотан, лізодрен), який застосовують у вигляді таблеток при лікуванні хвороби Іценка-Кушинга та злоякісних пухлин кори надниркових залоз. Розроблено також комбінований медикаментозно-хірургічний метод лікування цих захворювань, що включає адреналектомію та наступне застосування хлодитану. Для досягнення стійкого клінічного ефекту необхідно застосовувати хлодитан перорально протягом кількох місяців (максимальна добова доза 8-10 г), причому курси лікування необхідно повторювати. Часто при використанні таких доз спостерігаються деякі ускладнення – нудота, блювання, свербіж шкіри, діарея, атаксія, лейкопенія, гінекомастія тощо. Крім того, необхідно зазначити, що завдяки своїй ліпофільності хлодитан при пероральному застосуванні має невисоку біодоступність. В корі надниркових залоз акумулюється лише 15-17% препарату, решта відкладається в жировій тканині інших органів, що призводить до інтоксикації організму. З метою підвищення ефективності о,п'-ДДД, зниження його дозування та зменшення побічної дії розроблена розчинна лікарська форма препарату (5%-й розчин о,п'-ДДД у суміші розчинників пропіленгліколю, етилового спирту, N,N-диметилацетаміду у співвідношенні 7:2:1) для внутрішньовенного введення, яка не має світових аналогів.

Розчин проявляє активність інгібітора функції кори надниркових залоз як у культурі кори надниркових залоз людини (in vitro), так і у собак при внутрішньовенному введенні (in vivo), що є визначальним для його застосування. Важливим етапом в цьому плані є створення аналітичної нормативної документації на розчин для ін'єкції 50 мг/мл відповідно до вимог Державної фармакопеї України (ДФУ). Для цього були розроблені 13 найважливіших показників (опис, ідентифікація, прозорість, кольоровість, механічні включення, супровідні домішки, об'єм, що витягується, стерильність, бактеріальні ендотоксини, аномальна токсичність, кількісне