

ІСТОРІЯ СТВОРЕННЯ ХЛОДИТАНУ – ІНГІБІТОРА ФУНКЦІ 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 напрацювання 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 напрацьовано 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 ІНГІБІТОРА ФУНКЦІ 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

визначення o,p' -ДДД в 1 мл, зберігання, термін придатності). Для ідентифікації розчину було запропоновано специфічну реакцію на хлориди із застосуванням суміші для спікання, яку наведено у фармакопії Російської Федерації. Стерилізацію розчину запропоновано проводити в паровому стерилізаторі при температурі 121 °С протягом 15 хв. Перевірку придатності даного методу проводили мембранною фільтрацією з використанням спеціальних стерильних систем, яка показала, що за даних умов відбувається повна стерилізація розчину. Досліджена гостра токсичність розчину o,p' -ДДД для ін'єкцій і показано, що він є малотоксичним. Аномальна токсичність становить 50 мг o,p' -ДДД в 1 мл на одну мишу. Інші показники досліджувались згідно з вимогами ДФУ і є визначальними для сертифікації розчину.

Важливим етапом подальших досліджень буде експериментальне визначення хронічної токсичності розчину при повторних введеннях щурам протягом 14, 28 та 90 діб.

ДОСЛІДЖЕННЯ ТОКСИЧНОСТІ ІНГІБИТОРА ФУНКЦІЇ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ – РОЗЧИНУ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ o,p' -ДДД (ХЛОДИТАНУ)

**Я.Г. Бальон, О.С. Коляса, В.В. Ховака,
О.В. Сімуров, О.І. Ковзун**

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

З метою підвищення ефективності парентеральної форми o,p' -ДДД (хлодитану), зниженню його дозування та зменшення побічної дії розроблена розчинна форма препарату для внутрішньовенного введення. Одним із етапів впровадження даної форми в клінічну практику є дослідження її безпеки, зокрема гострої і хронічної токсичності.

Досліджувався 5% розчин o,p' -ДДД (хлодитану) в суміші розчинників (пропіленгліколь, спирт етиловий та N,N -диметилацетамід у співвідношенні 7:2:1). Гостра токсичність розчинної форми o,p' -ДДД та розчинників досліджувалась на самцях щурів лінії Вістар при внутрішньочеревному шляху введення, який найбільш наближений до внутрішньовенного його призначення. Тварини, взяті для дослідження, утримувались з урахуванням правил Європейської конвенції із захисту тварин, використовуваних з експериментальною та науковою метою. Тварини знаходились в контрольованих умовах виварію при температурі від 20 до 25 °С, вологості від 50 до 55%, на стандартному харчовому раціоні. Дослідження гострої токсичності проводилось в декілька етапів: на першому визначався діапазон середньосмертельних доз, а у наступні етапи отримувались точніші значення показників летальності. Розчин o,p' -ДДД вводився в наступних дозах: 1, 10, 100, 1000 мг/кг, тобто кожна наступна доза була більшою за попередню у 10 разів, а розчинник вводився у дозах 0,1, 10, 25 мл/кг. Доза 25 мл/кг розчинника була максимально допустимою, яку можна було ввести щурам внутрішньочеревно (із розрахунку 5 мл на щура). За станом щурів спостерігали протягом 2 тижнів.

Результати досліджень першого етапу: смерть щурів спостерігалась після введення розчину o,p' -ДДД у дозі 1000 мг/кг. У дозі 100 мг/кг розчин o,p' -ДДД не викликав загибелі тварин. Тобто, значення середньосмертельних доз знаходилися в межах від 100 мг/кг до 1000 мг/кг.

Після введення розчинника смерть щурів спостерігалась, коли він вводився у дозах 10 та 25 мл/кг. У дозі 1 мл/кг роз-

чинник не викликав загибелі щурів. Таким чином, значення середньосмертельних доз розчинника знаходилися в межах від 1 до 10 мл/кг. Спостережувана картина гострого отруєння розчинником, введеним у великих дозах, була наступною: спочатку загальне пригнічення, кволість, згодом – судоми, після яких тварина гинула. Смерть щурів спостерігалась протягом 30-60 хвилин після введення препарату.

Наступним етапом досліджень було визначення LD_{50} розчину o,p' -ДДД та розчинника у першому наближенні. Кожна випробувана доза як препарату, так і розчинника, вводилась внутрішньочеревно одній тварині. У ряду досліджуваних доз кожна наступна була більша за попередню у 1,5 рази. За LD_{50} (орієнтовну) приймалась найменша доза, яка викликала загибель тварин.

Найменшою дозою розчину o,p' -ДДД, яка викликала загибель щурів після внутрішньочеревного введення, була доза 510 мг/кг, яку можна прийняти за LD_{50} для розчину o,p' -ДДД.

Найменшою дозою розчинника, яка викликала загибель щурів після внутрішньочеревного введення, була доза 10 мл/кг, яку можна прийняти за LD_{50} для розчинника.

Середньосмертельні дози розчину o,p' -ДДД значно перевищують звичайні терапевтичні дози препарату.

Згідно з класифікацією речовин за токсичністю, розчин для ін'єкцій o,p' -ДДД відноситься до IV класу малотоксичних речовин, в який входять сполуки, LD_{50} яких при внутрішньочеревному введенні знаходиться в межах від 101 до 1000 мг/кг маси тіла. Розчинник можна віднести до VI класу відносно нешкідливих речовин, в який входять сполуки, LD_{50} яких при внутрішньочеревному введенні більше 3000 мг/кг маси тіла.

Таким чином, за параметрами гострої токсичності досліджуваний розчин для ін'єкцій o,p' -ДДД обґрунтовано може вважатися малотоксичним і безпечним при терапевтичному застосуванні.

Хронічна токсичність препарату і розчинника також досліджувалась на самцях щурів лінії Вістар при внутрішньочеревному шляху введення і за попередніх умов. Протягом 14 днів тваринам вводили 0,2 мл розчину (терапевтична доза), а контрольним тваринам – фізіологічний розчин (0,2 мл). Впродовж 14 днів у щурів не спостерігалось явищ токсичності. Аналіз крові і сечі показав, що всі основні характеристики порівняно з контрольною групою були у нормі. Це теж підтверджує, що досліджуваний розчин для ін'єкцій o,p' -ДДД є безпечним для терапевтичного застосування. Дослідження хронічної токсичності препарату триває.

ДИСФУНКЦІЯ ЕНДОТЕЛІЯ У БОЛЬНИХ САХАРНИМ ДІАБЕТОМ 1 ТИПА І ДІАБЕТИЧЕСКОЮ КАРДИОМІОПАТІЄЮ

Ю.Б. Бельчина, Л.К. Соколова, Н.Д. Тронько

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренко
НАМН України, г. Київ

Целью нашего исследования было изучение диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) и ее взаимосвязь с дисфункцией эндотелия у больных сахарным диабетом (СД) 1 типа.

Обследовано 45 пациентов СД 1 типа, средний возраст которых составил $30,1 \pm 1,3$ лет, с различной длительностью заболевания (средняя продолжительность заболевания СД $14,5 \pm 1,7$ года). Контрольная группа – 12 здоровых лиц (средний возраст $28,3 \pm 1,7$ лет). Для оценки функции ЛЖ всем больным проводилась доплер-эхокардиография. С целью изучения функции эндотелия определяли эндотелий-зави-