



Опыт изучения общетоксических свойств антипсихотических средств на различных видах ЖИВОТНЫХ

Докладчик: Авдеева О.И.

Антипсихотические препараты, или антипсихотики, — психотропные препараты, предназначенные в основном для лечения психотических расстройств; их традиционное название — нейролептики.

- Типичные нейролептики вызывают экстрапирамидные расстройства (паркинсонизм, острую дистонию, острую акатизию, поздние дискинезии)
- Атипичные нейролептики (клозапин, рисперидон, кветиапин и др.) вызывают экстрапирамидные расстройства значительно реже
- Механизм действия общий - снижают передачу нервных импульсов в тех системах мозга, где медиатором является дофамин

Некоторые отличия головного мозга человека и различных видов животных

- Отношение массы тела к массе мозга:
 - рыбы 5700
 - пресмыкающиеся 1300
 - птицы 200
 - кит 1200
 - человекообразная обезьяна 213
 - человек 45
- Площадь коры головного мозга:
 - человек 2250 см²
 - лошадь 350 см²
 - Рыбы, лягушки, грызуны, зайцеобразные – извилины отсутствуют

Цель исследования

Целью исследования явилось сравнительное изучение токсичности атипичного нейролептика **клозапин** при многократном введении на 3 видах лабораторных животных:

- аутбредные крысы (10 самцов и 10 самок в группе),
- кролики (10 самцов и 10 самок в группе),
- карликовые свиньи (3 самца и 3 самки в группе),

а также оценка различных режимов дозирования тестируемого объекта.

Дозы и длительность введения объекта исследования

Расчет доз проводили на основании высшей терапевтической дозы (ВТД) для человека с использованием межвидовых коэффициентов пересчета доз человек/животное:

$ВТД_{\text{животного}} \text{ (мг/кг)} = ВТД_{\text{человека}} \text{ (мг/кг)} \times \text{межвидовой коэффициент пересчета доз (человек/животное)}$.

- для крыс - 0,5, 1 и 2,5 ВТД (180 дней внутрижелудочно)
- для кроликов – 0,8, 1,6 и 3,2 ВТД (60 дней перорально)
- для карликовых свиней - 1,5 и 3 ВТД (60 дней перорально)

Картина интоксикации у карликовых свиней



Норма



Каталепсия



Адинамия, утрата позы



Гипертонус задних
конечностей

Картина интоксикации у крыс и кроликов



Адинамия, утрата позы



Гипертонус конечностей

Клинические проявления интоксикации антипсихотическим средством у экспериментальных животных в сравнении с побочными эффектами у человека

Побочный эффект у человека	Карликовые свиньи	Крысы	Кролики
Каталепсия	+	+	+
Снижение порога судорожной активности	-	-	+
Снижение двигательной активности	+	+	+
Острая дистония	+	-	-
Акатизия	+	-	-
Паркинсонизм	+	+	+
Злокачественный нейролептический синдром	+	+	+
Поздние нейролептические гиперкинезы (стереотипии)	+	-	-

Аномальная реакция на введение тестируемого объекта у крыс



Агрессивные вертикальные стойки самцов при подсадке интактных (тест на агрессию)



Покусы на морде у самца крысы

Динамика летальности и типичной клинической картины интоксикации у крыс за 60 дней введения исследуемого антипсихотического средства, % животных с признаком

Период исследования	Летальность			Картина интоксикации		
	0,5ВТД	1ВТД	2,5ВТД	0,5ВТД	1ВТД	2,5ВТД
1-й день	-	-	-	100 (100÷100)	100 (100÷100)	100 (100÷100)
2-й день	-	-	-	100 (100÷100)	100 (100÷100)	100 (100÷100)
7-й день	-	-	10 (5÷15)	80 (70÷90)	100 (100÷100)	100 (100÷100)
14-й день	-	5 (0÷10)	10 (5÷15)	50 (40÷60)	73 (67÷79)	94 (90÷98)
21-й день	-	5 (0÷10)	10 (5÷15)	30 (10÷50)	46 (40÷52)	88 (80÷96)
30-й день	-	-	10 (5÷15)	-	33 (27÷39)	78 (72÷84)
45-й день	-	-	-	-	-	24 (20÷28)
60-й день	-	-	-	-	-	-

Динамика клинической картины интоксикации у карликовых свиней за 60 дней введения исследуемого

Симптом	Доза	Период исследования, день					
		1-й	7-й	14-й	30-й	45-й	60-й
Снижение реакции на раздражители. Угнетение пищевого поведения.	1,5ВТД	100 (100÷100)	100 (100÷100)	83 (67÷100)	83 (67÷100)	83 (67÷100)	83 (67÷100)
	3ВТД	100 (100÷100)	100 (100÷100)	100 (100÷100)	100 (100÷100)	100 (100÷100)	100 (100÷100)
Угнетение исследовательской активности	1,5ВТД	100 (100÷100)	100 (100÷100)	100 (100÷100)	100 (100÷100)	100 (100÷100)	100 (100÷100)
	3ВТД	100 (100÷100)	100 (100÷100)	100 (100÷100)	100 (100÷100)	100 (100÷100)	100 (100÷100)
Острая дистония	1,5ВТД	17 (0÷33)	17 (0÷33)	-	-	-	-
	3ВТД	50 (33÷67)	50 (33÷67)	0 (0÷17)	-	-	-
Бесцельное блуждание по вольеру	1,5ВТД	-	33 (17÷50)	33 (17÷50)	33 (17÷50)	33 (17÷50)	50 (33÷67)
	3ВТД	-	67 (50÷83)	67 (50÷83)	67 (50÷83)	67 (50÷83)	83 (67÷100)
Гипертонус, атаксия, мышечная скованность	1,5ВТД	50 (33÷67)	100 (100÷100)	100 (100÷100)	100 (100÷100)	100 (100÷100)	100 (100÷100)
	3ВТД	100 (100÷100)	100 (100÷100)	100 (100÷100)	100 (100÷100)	100 (100÷100)	100 (100÷100)
Замедленные движения, замирание, движение задом наперед	1,5ВТД	-	-	-	-	-	0 (0÷17)
	3ВТД	-	-	-	-	0 (0÷17)	33 (17÷50)

Изучение влияния режима дозирования на выживаемость экспериментальных карликовых свиней

- режим 1 – стандартный режим – вводимая доза постоянна (не соответствует клиническому)
- режим 2 – метод эскалации доз – соответствует клиническому:
- ✓ начальная доза составила ВТД/3,2 в соответствии с рекомендациями протокола OECD 425, которую вводили 7 дней
- ✓ повышение дозы на 1-й, 3-й, 5-й день 7-ми-дневного цикла на ВТД/3,2
- ✓ условием перехода к следующей дозе являлось отсутствие выраженных токсических эффектов, при обнаружении выраженных токсических эффектов (симптомы злокачественного нейрорептического синдрома) был произведен возврат в дозировании на 1 шаг.

Результаты изучения влияния режима дозирования на выживаемость экспериментальных карликовых свиней

- режим 1 – выжил 1 из 3-х самцов, получавших препарат в дозе 1,5ВТД в течение 4-х дней. Остальные животные (2 самки и 3 самца), получавшие препарат в дозе 1,5 ВТД, и все животные (3 самки и 3 самца), получавшие препарат в дозе 3ВТД, погибли на 2-4 дни.
- режим 2 – все животные выжили на фоне введения препарата в дозе 3ВТД.

Анализ величин максимально переносимых доз ((МПД), доз, которые не вызывали недопустимую токсичность и гибель животных, превышающую фоновую – 5%) при многократном введении

Характеристика дозы	Вид животных		
	Карликовая свинья	Кролик	Крыса
МПД С использованием межвидовых коэффициентов пересчета доз	3 ВТД _{животного}	0,8 ВТД _{животного}	0,5 ВТД _{животного}
Коэффициент межвидового пересчета	1,1	3,1	6,2
МПД БЕЗ использования межвидовых коэффициентов пересчета доз	3,3 ВТД _{человека}	2,5 ВТД _{человека}	3,1 ВТД _{человека}

Выводы

- использование в исследованиях более высокоорганизованных животных (например, карликовые свиньи) позволит наиболее полно наблюдать фармакологические и токсические эффекты антипсихотических препаратов;
- оптимальным режимом дозирования является метод эскалации доз;
- использование межвидовых коэффициентов пересчета доз при изучении антипсихотических средств приводит к получению ложной информации о токсичности тестируемых объектов.

Спасибо за внимание!