

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРИ ИНГАЛЯЦИОННОМ ВВЕДЕНИИ ПРОТИВОРВОТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Иванов И.М.¹, Алхутова И.М.¹, Ширяева А.И.¹, Венгерович Н.Г.¹, Рагузин Е.В.¹,
Никифоров А.С.¹, Ветряков О.В.²

¹ ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт
военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, Лесопарковая ул. д.4,
Санкт-Петербург, Россия

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова

Резюме. Ингаляционное введение противорвотных лекарственных препаратов рассматривается в качестве альтернативы другим способам применения (внутривенному (в/в), пероральному (п/о)) для повышения удобства использования пациентами, а также для использования в чрезвычайных ситуациях. Важной составляющей исследований по созданию ингаляционных форм противорвотных лекарственных средств является изучение их переносимости с точки зрения нарушений функций внешнего дыхания и физической работоспособности.

В экспериментах на крысах были исследованы токсические свойства трех противорвотных препаратов (ондансетрон, метоклопрамид и палонсетрон) при их интратрахеальном введении. Препараты при этом характеризовались сходным уровнем среднелетальных доз, которые составили $20,3 \pm 1,75$, $44,3 \pm 5,24$ и $40,1 \pm 2,54$ мг/кг для ондансетрона, метоклопрамида и палонсетрона, соответственно. Острая токсичность палонсетрона, ондансетрона и метоклопрамида при и/т и в/в введении была сопоставима, что может косвенно указывать на высокую биодоступность этих препаратов при ингаляционном поступлении.

Препараты в разовой дозе не оказывали влияния на показатели функции внешнего дыхания (ФВД) и физической работоспособности крыс в тесте «Принудительное плавание с грузом». В суточной дозе худшими показателями переносимости характеризовался метоклопрамид (вызывал выраженные нарушения функции внешнего дыхания и физической работоспособности), лучшими – палонсетрон. Полученные данные позволяют рассматривать палонсетрон как перспективный препарат для разработки лекарственной формы порошок для ингаляции в капсулах для применения в составе индивидуальных ингаляторов сухого порошка.

Ключевые слова: противорвотные лекарственные средства, эметический синдром, первичная реакция на облучение, палонсетрон, ондансетрон, метоклопрамид,

ингаляционное введение, интратрахеальное введение, функция внешнего дыхания, физическая работоспособность

THE RESEARCH OF ACUTE TOXICITY INDICATORS IN INHALATION OF ANTIEMETICS

Ivanov I.M.¹, Alhutova I.M.¹, Shyryava A.I.¹, Vengerovich N.G.¹, Raguzin E.V.¹,
Nikiforov A.S.¹, Vetryakov O.V.²

¹ FSBI "State Research and Testing Institute of Military Medicine" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Lesoparkovaya st. 4, Saint Petersburg, Russia

²Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Lebedeva st., 6, Saint Petersburg, Russia

Abstract. The inhalation of antiemetics is considered to be an alternative to other routes of drug administration (intravenous (IV), oral (PO)) for the improvement of patient comfort and for use in emergency situations. An important part of research aimed at creation of inhaled forms of antiemetics is the study of their tolerance in terms of external respiration and physical performance dysfunctions.

In experiments on rats, toxic properties of three antiemetic drugs (ondansetron, metoclopramide and palonosetron) following intratracheal administration were characterized. The drugs were characterized by a similar level of median lethal doses, which were 20.3 ± 1.75 , 44.3 ± 5.24 and 40.1 ± 2.54 mg/kg for ondansetron, metoclopramide and palonosetron respectively. The acute toxicity of palonosetron, ondansetron and metoclopramide with i/t and i/v administration was comparable, which may indirectly indicate high bioavailability of these drugs when inhaled.

The drugs administered at a single dose had no effect on the indicators of external respiration function (ERF) and physical performance of rats in the weight-loaded forced swimming test. In a daily dose metoclopramide was characterized by the worst tolerance indicators (it caused severe disturbances in the function of external respiration and physical performance), while palonosetron – by the best ones. The data obtained allow us to consider palonosetron as a promising drug for the development of a dosage form powder for inhalation in capsules for use in individual dry powder inhalers.

Key words: antiemetic drugs, emetic syndrome, primary reaction to radiation, palonosetron, ondansetron, metoclopramide, inhalation administration, intratracheal administration, respiratory function, physical performance

Введение

Актуальность совершенствования противорвотных лекарственных средств и способов их применения определяется высокой частотой встречаемости эметического синдрома при химиотерапии, а в сфере оказания медицинской помощи при ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций - вероятностью развития первичной реакции на облучение (далее – ПРО) при радиационных поражениях в дозах, близких к абсолютно смертельным (8-10 Гр). Синдромокомплекс ПРО включает анорексию, тошноту, рвоту, диарею, головокружение, головную боль, быструю утомляемость, слабость, апатию, повышение температуры тела, снижение артериального давления вплоть до развития коллапса. Проявления ПРО особенно опасны при продолжающемся облучении, когда от состояния работоспособности человека зависит скорость завершения работ в зоне ликвидации чрезвычайной ситуации. В этих условиях профилактика и купирование проявлений ПРО способствует не только поддержанию трудоспособности человека, но и косвенно - снижению дозы облучения организма за счет более раннего выхода из зоны чрезвычайной ситуации.

Лекарственные средства, обладающие противорвотной активностью, встречаются среди представителей различных фармакологических групп: серотонинолитики (ондансетрон, метоклопрамид, палонсетрон), антагонисты дофамина (метоклопрамид, многие нейролептики), антигистаминные средства (циклизин, прометазин), холинолитики (скополамин, дифенгидрамин), антагонисты NK1 рецепторов (апрепитант, ролапитант) [1, 2].

Для профилактики и купирования основных клинических проявлений ПРО при радиационном поражении, в первую очередь, рвотной реакции и тошноты, в Российской Федерации в качестве табельного лекарственного средства в составе комплектов индивидуальных гражданской защиты (КИМГЗ) включен латран (ондансетрона гидрохлорид дигидрат) [3]. Это противорвотный препарат из группы селективных блокаторов 5-HT₃-серотониновых рецепторов центральной и периферической нервной системы. Помимо антиэметического действия, препарат обладает анксиолитической активностью, в эффективных дозах не вызывает снижения работоспособности, нарушений координации движений и седативного эффекта [4, 5]. Латран выпускают в таблетированной форме и в форме раствора для внутримышечного (в/м) и внутривенного (в/в) введения, что позволяет использовать его как для профилактики эметической реакции, так и для купирования уже развившейся рвоты [4]. Вместе с тем проявления побочных реакций (головная боль, аллергические реакции) после применения латрана могут оказывать влияние на работоспособность.

В перечень лекарственных средств, включенных в состав комплектов медицинского имущества для войскового звена медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации (ВС РФ) [6] входит метоклопрамид – противорвотный препарат из группы метоксибензамида, специфический блокатор D₂-дофаминовых рецепторов триггерной зоны рвотного центра. Метоклопрамид выпускают в таблетированной форме (по 10 мг) и в виде 0,5%-ного раствора для инъекций в ампулах по 2 мл. В качестве побочных эффектов следует отметить экстрапиримидные нарушения по типу проявления паркинсонизма, связанные с блокадой дофаминовых рецепторов мозга, головокружение и сонливость, которые могут нарушать координацию движений и тем самым снижать работоспособность [7].

Палонсетрон зарегистрирован в РФ в лекарственной форме раствор для в/в введения (Оницит®, Хелсинн Байрекс Фармасьютикалс Лтд, Ирландия), а также в составе комбинированного средства для перорального приема (Акинзео®, Нетупитант+Палонсетрон, Хелсинн Байрекс Фармасьютикалс Лтд, Ирландия).

В состав рекомендованных лекарственных средств для применения в условиях чрезвычайных ситуаций, на военное время, для медицинского обеспечения ВС РФ, по информации из доступных источников, палонсетрон не входит.

К перспективным направлениям совершенствования способов применения противорвотных средств относят разработку инъекционных форм, в том числе для быстрого самостоятельного введения в полевых условиях (шприц-тюбики, автоинъекторы), современных пероральных форм (быстрорастворимые не требующие запивания подъязычные таблетки, буккальные формы и т.д.), а также ингаляционные формы [1, 2]

В качестве примеров реализации указанных подходов можно отметить подъязычные таблетки ондансетрона и его инъекционные формы, разработки форм для в/м введения комбинированных средств терапии ПРО, исследования ингаляционных форм ондансетрона (раствор для небулайзера).

Среди вариантов ингаляционного применения противорвотных лекарственных средств наиболее предпочтительно использование лекарственной формы – порошок для ингаляций в капсулах в комплекте с индивидуальным портативным ингалятором. К преимуществам лекарственной формы порошка для ингаляций следует отнести высокую стабильность при хранении по сравнению с растворами, что особенно актуально для труднорастворимых химических соединений. Кроме того, при помощи порошковых ингаляционных лекарственных форм возможна доставка в дыхательные пути и в системный кровоток лекарственных средств в более высоких дозах, чем при ингалировании жидких аэрозолей. Нагрузочная способность лекарственной формы в дозированном порошковом

ингаляторе (ДПИ) может составлять до 50-100 мг за 1-2 вдоха, что недостижимо при других способах ингаляции. Высокая скорость введения лекарственных средств и независимость от внешних источников энергии может быть преимуществом ингаляторов сухого порошка при использовании в полевых условиях и чрезвычайных ситуациях.

Таким образом, применение ингаляционного способа введения противорвотных средств с помощью ДПИ при профилактике и купировании ПРО представляется перспективным, особенно с учетом ограничений существующих технологий (невозможность перорального введения из-за быстро развивающегося манифестного эметического синдрома и «боязни иглы» при применении инъекционных форм) [8, 9]. Кроме того, среди преимуществ ингаляционной терапии следует указать высокую скорость наступления эффекта и вероятность снижения побочных эффектов препаратов. В качестве препаратов, представляющих интерес для изучения, следует рассматривать ондансетрон, метоклопрамид и палонсетрон [8].

В тоже время разработка ингаляционных форм противорвотных средств требует проведения исследований их безопасности и переносимости при новом пути введения. Учитывая потенциально высокую биодоступность и отсутствие эффекта первого прохождения через печень, можно ожидать усиление выраженности центральных побочных эффектов препаратов. Кроме того, нельзя исключать местно-раздражающее действие, изменение реактивности бронхов и иные периферические влияния на органы дыхания.

Эти обстоятельства диктуют необходимость расширения перечня исследований острой токсичности: изучения показателей функции внешнего дыхания, общего состояния и физической работоспособности животных после ингаляционного поступления изучаемых противорвотных лекарственных средств, что и определило цель исследования.

Материалы и методы.

Характеристика субстанций

В исследовании были использованы субстанции ондансетрона гидрохлорида дигидрата (порошок с чистотой >98 %, Sigma-Aldrich), метоклопрамида гидрохлорида моногидрата (порошок с чистотой >98 %, Sigma-Aldrich), палонсетрона гидрохлорида (порошок с чистотой >98 %, Sigma-Aldrich).

Методика неинвазивной регистрации параметров функции внешнего дыхания мелких лабораторных животных

Опыты выполнены на половозрелых беспородных крысах-самцах, полученных из ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область).

Животных содержали в стандартных условиях вивария на обычном пищевом рационе со свободным доступом к воде. Все опытные и контрольные животные были взяты из одного привоза и прошли карантин в течение 14 дней.

Опытным группам экспериментальных животных интратрахеально (и/т) вводили лекарственные средства, растворенные в объеме 0,1 мл/100 г массы животного, контрольной группе – воду для инъекций. Начальный диапазон доз для исследования переносимости был выбран исходя из рекомендованных терапевтических доз (разовая, суточная) для человека при парентеральном введении, которые пересчитывали методом межвидового переноса [10]. И/т введение лекарственных средств осуществляли под ларингоскопическим контролем.

Состояние внешнего дыхания крыс исследовали методом плетизмографии на оборудовании «Емка» (производства Франция) в различные сроки после введения лекарственных средств, с регистрацией показателей: дыхательный объем (ДО), минутный объем дыхания (МОД), частота дыхания (ЧД), и коэффициент, характеризующий резистентность дыхательных путей, P_{enh} (произведение длительности паузы на вдохе к отношению максимальных давлений на выдохе и вдохе) [11].

Методика плавания

1. Тест «Принудительное плавание с грузом» представляет собой комбинированный жесткий вид стресса, сочетающий в себе физический и эмоциональный компоненты [12, 13]. Исследование проводили согласно методическим рекомендациям [14, 15] и состояло из следующих этапов:

- обучение животных плаванию в бассейне (трехкратно, с интервалом в 2–3 дня, продолжительностью в 50 % от ориентировочного времени плавания с данным грузом);
- исследование исходного уровня физической работоспособности крыс в тесте «Принудительное плавание с грузом»;
- и/т введение исследуемых средств через сутки после исходного тестирования;
- исследование физической работоспособности крыс в тесте «Принудительное плавание с грузом» через 10 мин после и/т введения лекарственных средств.

В исследовании использовался 8 % груз от массы тела животных, что соответствует среднему уровню интенсивности нагрузки и используется для оценки смешанной (аэробно-анаэробной) физической работоспособности.

Плавание животных осуществлялось до утомления (отказа). При проведении тестирования уровень физической работоспособности оценивался по показателю времени плавания животного до утомления (до отказа).

Исследования проводили при и/т введении в разовой и суточной дозах.

Исследование показателей функции внешнего дыхания крыс (ДО, МОД, ЧД и Penh) проводили после и/т введения противорвотных лекарственных средств в дозах, соответствующих рекомендованной в клинической практике разовой, суточной и в дозе.

В соответствии с инструкцией по применению, для палоносетрона установлена разовая и суточная доза равные 0,25 мг в/в. В то же время в литературе описано ряд схем профилактики рвоты при высокоэметогенной противоопухолевой терапии, в которых суточная доза палоностерона составляла 0,5 мг (перорально, в комбинации с нетупитантом) [16] или 0,75 мг (в комбинации с апрепитантом и дексаметазоном) [17]. В педиатрической практике разовая доза может составлять до 1,5 мг [28]. По результатам клинического исследования палоносетрона в дозах 0,25-6,3 мг в/в, минимальные эффективные дозы для применения при высокоэметогенной противоопухолевой терапии составили 0,25-0,75 мг. В работе отмечено, что в наибольшей исследованной дозе (6,3 мг) препарат характеризовался хорошей переносимостью [19]. С учетом этих данных, а также потенциально различной эффективности препарата в профилактике и купировании рвоты, вызванной радиационным и химическим фактором, для палоносетрона в качестве суточной дозы принята доза 6,3 мг или 0,54 мг/кг для крыс.

Рекомендованная разовая доза ондансетрона составляет 4 мг, максимальная суточная доза – 32 мг. Для метоклопрамида соответствующие дозы составляют 10 и 30 мг.

Обоснование выбора начальных доз для изучения переносимости лекарственных препаратов при и/т введении крысам представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Обоснование выбора начальных доз для изучения переносимости лекарственных препаратов при и/т введении крысам

Препарат	Рекомендованные и экспериментальные дозы, мг (путь введения)		Диапазон доз для изучения переносимости на крысах, мг/кг
	Разовая	Суточная	
Палоносетрон	0,25-0,75 (в/в)	6,3 (в/в)	0,021-0,54
Ондансетрон	4-8 (п/о, в/м, в/в)	32 (п/о, в/м, в/в)	0,66-2,7
Метоклопрамид	10 (в/м, в/в)	30 (в/м, в/в)	0,85-2,57

С учетом рекомендованных для клинического применения доз рассматриваемых лекарственных препаратов (при их не ингаляционном поступлении) начальные дозы для изучения переносимости в опытах на крысах (от разовой до суточной дозы) составили для

палоносетрона 0,021 и 0,54 мг/кг, для ондансетрона 0,66 и 2,7 мг/кг, для метоклопрамида - 0,85 и 2,57 мг/кг (межвидовой перенос доз выполнен по методу Улановой [10]).

Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью пакетов Statistica 12 и Excel 2016. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости статистическим критерием принимали нулевую гипотезу. Проверку нормальности распределения данных в отдельных группах сравнения проводили с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для оценки однородности дисперсий применяли критерий Фишера и тест Левена. В качестве мер центральных тенденций для всех количественных признаков в сравниваемых группах проводили оценку средних арифметических и среднеквадратических (стандартных) ошибок среднего, а также медианы с определением 25 и 75 % процентилей. Deskриптивные статистики в тексте представлены как $M \pm SD$, где M – среднее, SD – стандартное отклонение или $Me[Q1;Q3]$, где Me – медиана, $Q1;Q3$ – интерквартильная широта. Межгрупповое сравнение мер центральных тенденций выполняли методом дисперсионного анализа с использованием апостериорных критериев Тьюки / Даннета, или ранговых меток Вилкоксона, критерия Краскела-Уоллиса. Среднелетальные дозы рассчитывали методом пробит-анализа по Финни.

Результаты

Острая токсичность лекарственных препаратов при и/т введении

Результаты исследования острой токсичности противорвотных средств при и/т введении животным в сравнении с литературными данными по другим путям поступления представлены в таблице 2.

Таблица 2– Острая токсичности препаратов [20, 21, 22]

Препарат	ЛД ₅₀ при разных путях введения, мг/кг (литературные данные)	ЛД ₅₀ при и/т введении, мг/кг (собственные данные)
Палоносетрон	в/в – 30, п/о – 500	40,1±2,54
Ондансетрон	в/в -15-20, п/о – 100-150	20,3±1,75
Метоклопрамид	в/в 50 п/о – 750	44,3±5,24

Сравнительная оценка острой токсичности препаратов при в/в и п/о пути введения (литературные данные) показала существенные различия, которые для палоносетрона составляли 16,6 раз, для ондансетрона – 5-10 раз, для метоклопрамида – 15 раз. Известно,

что все рассмотренные препарата характеризуются печеночным метаболизмом. В частности, показано, что до 50 % палонсетрона метаболизируется печенью, 40 % выводится в неизменном виде почками. Биодоступность при п/о введении составляет 97 % [23]. Для ондансетрона описан феномен первого прохождения через печень, а биодоступность при п/о введении составляет 55-60 %. Метоклопрамид метаболизируется до 80 % печенью, биодоступность составляет около 80 %. С учетом этих особенностей фармакокинетики и биотрансформации, становятся объяснимыми существенные различия токсичности препаратов при в/в и п/о поступлении. Известно, что для простых химических веществ, к числу которых относятся исследованные противорвотные средства, биодоступность при ингаляционном поступлении, как правило, высокая. Было показано, что острая токсичность палонсетрона, ондансетрона и метоклопрамида при и/т введении практически сопоставима с литературными данными при в/в введении. Полученные результаты подтверждали обоснованность выбора доз препаратов для изучения их переносимости при и/т введении крысам.

Оценка переносимости лекарственных препаратов при и/т введении

Результаты исследования влияния лекарственных препаратов на ФВД при и/т введении в разовой дозе представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Показатели ФВД крыс после и/т введения препаратов в разовой дозе (Me[Q1;Q3], n=8)

Препарат	Показатели внешнего дыхания				
	Время, мин	ДО, мл	МОД, мл/мин	ЧД, мин ⁻¹	Penh
Контроль	Фон	2,2[1,9;2,3]	280[238,0;339,3]	134[129,3;196,0]	0,6[0,6;0,7]
	10	1,6[1,6;2,0]	269[251,5;339,5]	156[136,0;182,5]	0,7[0,6;0,8]
	30	1,9[1,6;2,1]	255[245,0;295,2]	158[149,1;166,0]	0,7[0,7;0,8]
	60	1,9[1,6;2,3]	265[221,5;303,5]	142[134,0;155,0]	0,7[0,7;0,8]
	120	2,1[1,9;2,1]	278[263,8;285,9]	140[125,9;149,1]	0,6[0,6;0,7]
Палонсетрон 0,021 мг/кг	Фон	1,9[1,4;2,0]	287[252,9;324,9]	137[129,3;207,5]	0,8[0,6;0,9]
	10	1,4[1,3;1,5]	200[184,6;229,3]*	160[129,9;167,0]	0,8[0,8;0,9]
	30	1,9[1,4;2,6]	280[199,0;455,1]	161[147,0;176,1]	0,8[0,6;1,0]
	60	1,6[1,3;1,7]	190[184,0;192,3]*	134[110,8;142,0]	0,7[0,6;0,7]
	120	1,7[1,6;1,8]	269[248,4;309,1]	174[156,4;189,0]	0,6[0,6;0,7]
Ондансетрон 0,66 мг/кг	Фон	1,8[1,6;2,0]	255[250,0;267,5]	147[131,8;163,8]	0,7[0,6;0,7]
	10	1,3[1,2;1,3]	247[202,8;307,9]	188[167,5;237,8]	1,1[1,0;1,3]*

	30	1,5[1,4;1,5]	294[279,5;301,8]	185[172,5;212,5]	0,7[0,7;0,8]
	60	1,8[1,6;1,9]	320[300,0;340,8]	180[152,5;188,5]	0,7[0,6;0,8]
	120	1,9[1,7;2,0]	300[270,3;308,8]	161[155,5;178,3]	0,7[0,7;0,7]
Метоклопрами д 0,85 мг/кг	Фон	1,6[1,3;1,9]	213[186,8;238,3]	149[145,4;151,6]	0,8[0,8;0,8]
	10	1,8[1,3;2,2]	221[183,5;240,3]	115[99,1;130,0]	1,8[1,8;1,8]*#
	30	2,2[1,7;2,4]*	254[253,6;268,1]	122[104,2;137,0]	1,4[1,4;1,5]*#
	60	2,0[1,6;2,2]*	279[273,4;286,5]	135[123,2;169,6]	0,6[0,6;0,7]
	120	1,9[1,7;2,0]	244[233,4;254,2]	157[146,7;157,1]	0,8[0,8;0,9]
Примечания: 1 – * – различия с исходными значениями статистически значимы, $p < 0,05$; 2 – # – различия с контрольными значениями статистически значимы, $p < 0,05$.					

Отмечали, что среди исследованных противорвотных средств наиболее заметные изменения показателей ФВД вызывал метоклопрамид при и/т введении, в частности снижение ЧД (через 10 мин), увеличение ДО и МОД (через 30 и 60 минут) и увеличение показателя $Penh$ примерно в 2 раза (в первые 10-30 мин). Восстановление всех показателей ФВД отмечали через 120 минут после введения лекарственного препарата. После и/т введения ондансетрона в разовой дозе у животных регистрировали увеличение МОД (30-60 мин после введения) и ЧД (10-30 мин после введения) по сравнению с фоновыми значениями. Восстановление показателей отмечали через 60-120 мин после введения. После и/т введения палонсетрона статистически значимых отличий от фоновых значений ФВД зарегистрировано не было, за исключением снижения МОД через 10 и 60 мин после введения. Учитывая, что все выявленные изменения были в пределах видовой нормы и возвращались к фоновым значениям в течение 60-120 мин, можно заключить, что в разовой дозе исследованные препараты обладали удовлетворительной переносимостью.

При исследовании эффектов препаратов после их и/т введения в суточной дозе отмечали более выраженные изменения показателей ФВД (таблица 4).

Таблица 4 – Показатели ФВД крыс после и/т введения препаратов в суточной дозе ($Me[Q1;Q3]$, $n=8$)

Препарат	Показатели внешнего дыхания				
	Время, мин	ДО, мл	МОД, мл/мин	ЧД, мин^{-1}	$Penh$
Контроль	Фон	2,2[1,9;2,3]	280[238,0;339,3]	134[129,3;196,0]	0,6[0,6;0,7]
	10	1,6[1,6;2,0]	269[251,5;339,5]	156[136,0;182,5]	0,7[0,6;0,8]
	30	1,9[1,6;2,1]	255[245,0;295,2]	158[149,1;166,0]	0,7[0,7;0,8]
	60	1,9[1,6;2,3]	265[221,5;303,5]	142[134,0;155,0]	0,7[0,7;0,8]

	120	2,1[1,9;2,1]	278[263,8;285,9]	140[125,9;149,1]	0,6[0,6;0,7]
Палонсетрон 0,54 мг/кг	Фон	1,9[1,4;2,0]	278[254,3;308,3]	153[131,3;208,3]	0,8[0,6;0,9]
	10	1,4[1,3;1,5]	198[176,5;234,3]	149[138,0;165,0]	0,9[0,8;1,1]
	30	2,3[1,7;2,4]	276[203,3;348,5]	165[154,3;168,8]	0,8[0,6;0,9]
	60	1,7[1,5;2,0]	194[183,5;199,0]	134[110,8;142]	0,8[0,6;0,9]
	120	1,7[1,7;1,7]	264[243,5;293,3]	170[155,5;191,0]	0,7[0,6;0,8]
Ондансетрон 2,7 мг/кг	Фон	1,8[1,6;2,0]	264[251,3;278,3]	144[130,5;170,2]	0,6[0,5;0,7]
	10	1,2[1,1;1,2]*	247[202,8;307,9]	194[182,1;244,9]	1,3[1,0;1,6]*
	30	1,4[1,3;1,6]*	302[288,3;309,5]	186[168,3;205,3]	0,8[0,7;0,8]
	60	1,9[1,6;2,1]	359[324,1;377,6]	186[170,0;201,3]	0,8[0,7;0,8]
	120	2,0[1,8;2,1]	329[324,1;355,1]	194[177,0;211,3]	0,7[0,7;0,7]
Метоклопрами д 2,57 мг/кг	Фон	1,7[1,4;2,2]	265[175,6;284,4]	140[122,1;152,4]	0,9[0,6;0,9]
	10	1,6[1,6;1,6]	245[219,3;266,0]	173[149,6;183,8]	1,9[1,8;1,9]**
	30	1,8[1,5;1,9]	294[250,8;340,8]*	175[170,5;184,8]*	1,3[1,1;1,4]**
	60	2,0[1,5;2,1]	315[230,1;319,0]*	150[143,0;150,0]	0,8[0,7;1,2]
	120	2,2[1,4;2,4]	303[192,3;335,1]*	161[133,0;168,8]	0,7[0,7;0,7]
Примечания: 1 – * – различия с исходными значениями статистически значимы, $p < 0,05$; 2– # – различия с контрольными значениями статистически значимы, $p < 0,05$.					

Через 10 и 30 минут после и/т введения ондансетрона у крыс регистрировали статистически значимое снижение ДО по сравнению с исходными значениями, а также увеличение показателя резистентности до 1,3 [1,0;1,6]. Кроме того отмечали увеличение ЧД по отношению к фону на протяжении всего периода наблюдения (120 мин). Восстановление параметров ФВД (кроме ЧД) крыс наблюдали через 60 минут после начала эксперимента.

Введение метоклопрамида в суточной дозе сопровождалось развитием бронхоспастических явлений, что находило отражение в достоверном приросте показателя $Penh$ и ЧД через 10-30 мин, затем наблюдали увеличение МОД вплоть до 120 мин после введения, которое, по-видимому, носило компенсаторный характер.

Палонсетрон в суточной дозе не оказывал значимого влияния на параметры ФВД крыс, за исключением снижения ДО и МОД через 10 мин после введения, а также МОД и ЧД через 60 мин после введения. Нормализацию показателей отмечали через 120 мин после введения.

Полученные результаты позволили сделать предположение о том, что все исследованные противорвотные средства (палонсетрон, ондансетрон, метоклопрамид), в разовой терапевтической дозе характеризуются хорошей, либо удовлетворительной

переносимостью при и/т введении крысам. В случае ондансетрона и метоклопрамида изменения ФВД были в пределах видовой нормы, а интегральный показатель резистентности дыхательных путей $Penh$ был повышен в течение первых 10-30 мин после введения, что может быть рефлекторной реакцией на введение. После введения палонсетрона в разовой дозе изменений ФВД не наблюдали.

Введение ондансетрона и метоклопрамида в суточной дозе сопровождались явными проявлениями тахипноэ и увеличения резистентности дыхательных путей, в то же время палонсетрон оказывал минимальное влияние на показатели ФВД, которое не затрагивало изменение резистентности.

В соответствии с представлениями о рецепторной селективности рассматриваемых противорвотных средств, метоклопрамид является антагонистом D_2 -дофаминорецепторов, агонистом $5-HT_4$ -рецепторов и антагонистом $5-HT_{3A}$ -рецепторов, ондансетрон - антагонистом $5-HT_{3A}$ -рецепторов, палонсетрон - антагонистом $5-HT_{3A}$ -рецепторов [24]. Указанные типы биоминералов не вовлечены в регуляцию тонуса бронхов или секреции бронхиальных желез, в связи с чем наблюдаемые бронхоспастические нарушения, вероятно, имеют не рецепторную природу.

Для окончательного заключения о переносимости препаратов при их и/т введении в разовой и суточной дозе оценивали их влияние на физическую работоспособность крыс. Учитывая вариабельность показателей ФВД и большие адаптационные возможности дыхательной системы, нарушения физической работоспособности (в тестах аэробного плавания с грузом) принимали в качестве интегрального критерия переносимости препаратов при и/т введении. Результаты представлены в таблице 5. Было показано, что и/т введение растворителя (вода) животным контрольной группы не оказывает влияния на показатель длительности плавания в тесте. Снижение этого параметра от фона в контрольной группе составило 4%.

Таблица 5 – Время плавания (с) крыс при однократном введении противорвотных средств в тесте «Принудительное плавание с грузом» ($M \pm SD$, $n=6$)

Препарат, доза	Показатель	Срок исследования	
		Фон	через 10 минут после введения
Контроль (вода)	макс. время плавания, с	293±43	282±35
	прирост ФР от фона		-4%
Палонсетрон, 0,021 мг/кг	макс. время плавания, с	293±43	282±35
	прирост ФР от контроля	1%	0 %
	прирост ФР от фона		-4%

Палоносетрон, 0,54 мг/кг	макс. время плавания, с	296±37	256±21
	прирост ФР от контроля	1,6%	-9%
	прирост ФР от фона		-13,6%
Ондансетрон, 0,66 мг/кг	макс. время плавания, с	294±32	288±36
	прирост ФР от контроля	0,8%	-1%
	прирост ФР от фона		-2,1%
Ондансетрон, 2,7 мг/кг	макс. время плавания, с	291±33	225±28
	прирост ФР от контроля		-20,1 %
	прирост ФР от фона	-	-22,9%
Метоклопрамид, 0,85 мг/кг	макс. время плавания, с	296±35	241±26
	прирост ФР от контроля	2%	-14,0 %
	прирост ФР от фона		-19%
Метоклопрамид, 2,57 мг/кг	макс. время плавания, с	291±31	200±11#*
	прирост ФР от контроля	-0,2%	-29,0 %
	прирост ФР от фона		-31,1%
Примечания: 1 – * - различия с результатами фонового исследования статистически значимы, $p<0,05$; 2 – # - различия с результатами группы контроля статистически значимы, $p<0,05$.			

После и/т введения ондансетрона в разовой и суточной дозе снижение продолжительности плавания от фона составило 2 % и 22,9 %, соответственно. После применения метоклопрамида в разовой и суточной дозе отмечали снижение работоспособности животных в тесте на 19 % и 31,1 %, соответственно. Палоносетрон в дозах 0,021 мг/кг и 0,54 мг/кг вызывал уменьшение длительности плавания на 4 % и 13,6 % от фона, соответственно. Среди исследованных препаратов только метоклопрамид при и/т введении в дозе 2,57 мг/кг (суточная) вызывал статистически значимые нарушения работоспособности крыс. Можно сделать заключение, что с точки зрения влияния на физическую работоспособность в тесте «Принудительное плавание с грузом» все исследованные препараты обладали удовлетворительной переносимостью как в разовой дозе, так и в суточной дозе (за исключением метоклопрамида).

Заключение.

Таким образом, в ходе исследования на крысах были охарактеризованы токсические свойства трех противорвотных препаратов (ондансетрон, метоклопрамид и палоносетрон) при их интратрахеальном введении. При сравнении показателей острой токсичности было

показано, что препараты характеризовались сходным уровнем среднелетальных доз, которые составили $20,3 \pm 1,75$ мг/кг, $44,3 \pm 5,24$ мг/кг и $40,1 \pm 2,54$ мг/кг для ондансетрона, метоклопрамида и палоносетрона, соответственно. Отмечали, что метоклопрамид среди исследованных препаратов обладал наибольшей величиной среднелетальной дозы. При сопоставлении полученных результатов с литературными данным было показано, что острая токсичность палоносетрона, ондансетрона и метоклопрамида при и/т и в/в введении практически сопоставима, что может косвенно указывать на высокую биодоступность этих препаратов при ингаляционном поступлении.

Результаты исследования ФВД подтвердили предположение о том, что все исследованные противорвотные средства (палоносетрон, ондансетрон, метоклопрамид), в разовой терапевтической дозе характеризуются хорошей, либо удовлетворительной переносимостью при и/т введении крысам. В суточной дозе ондансетрон и метоклопрамида вызывали выраженное тахипноэ и увеличение резистентности дыхательных путей. Палоносетрон в разовой дозе не вызывал изменений ФВД, а с суточной – оказывал минимальное влияние, которое не затрагивало изменение резистентности.

При оценке влияния препаратов на физическую работоспособность все исследованные средства обладали удовлетворительной переносимостью как в разовой дозе, так и в суточной дозе (за исключением метоклопрамида).

В опытах на крысах продемонстрировано, что противорвотные препараты ондансетрон, палоносетрон и метоклопрамид обладают высокой биодоступностью при и/т введении и удовлетворительной переносимостью при введении в разовой дозе. Препараты в разовой дозе не оказывают выраженного влияния на показатели ФВД и физической работоспособности крыс в тесте «Принудительное плавание с грузом». Среди исследованных препаратов в суточной дозе худшими показателями переносимости характеризовался метоклопрамид (вызывал выраженные нарушения ФВД и физической работоспособности), лучшими – палоносетрон. Низкие значения величины эффективных доз ондансетрона (4-8 мг) и палоностерона (0,25-6,3 мг) позволяют рассматривать эти средства как перспективные для разработки лекарственной формы порошок для ингаляции в капсулах для применения в составе индивидуальных ингаляторов сухого порошка.

Литература

1. Перспективы развития технических средств и лекарственных форм для применения медицинских средств защиты / И. М. Иванов, С. В. Чепур, А. С. Никифоров [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2019. – Т. 340. – № 4. – С. 47-53.
2. Обоснование требований к перспективным техническим средствам ингаляционной доставки лекарственных препаратов для применения на этапах медицинской эвакуации / И. М. Иванов, А. С. Никифоров, С. В. Чепур [и др.] // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. – 2019. – Т. 20. – № 1. – С. 110-133.
3. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 70н от 15 февраля 2013 г. «Об утверждении требований к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями комплекта индивидуального медицинского гражданской защиты для оказания первичной медико-санитарной помощи и первой помощи». URL: <http://www.mchs.gov.ru/document/446399> (дата обращения 15.07.2021).
4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения латран // ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России : [сайт]. — URL: <https://www.atompharm.ru/latrant> (дата обращения: 19.07.2021).
5. Dennis, Jensen Inhaled Ondansetron & Dyspnea / Jensen Dennis. // ClinicalTrials.gov is a resource provided by the U.S. National Library of Medicine. : [сайт]. — URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01851993> (дата обращения: 19.07.2021).
6. Формуляр лекарственных средств медицинской службы Вооружённых Сил Российской Федерации (пятое издание) / под общей редакцией д-ра мед. наук, проф А.Я. Фисуна и д-ра фарм.наук, проф. Ю.В. Мирошниченко – М.: ГВКГ им. Бурденко, 2014. – 178 с.
7. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Метоклопрамид (PN002081/01-270110).
8. Перспективы разработки ингаляционных препаратов для оказания догоспитальной помощи пораженным аварийно-опасными химическими веществами / И. М. Иванов, А. С. Никифоров, М. А. Юдин [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2020. – № 3(71). – С. 176-181.
9. Итоги и перспективы совершенствования средств и методов медицинской защиты от неблагоприятных факторов химической природы / Е. В. Ивченко, А. А. Кузьмин, В. П. Федонюк [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2019. – Т. 340. – № 9. – С. 14-21.
10. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А.Н. Миронова. — М.: Гриф и К, 2013. — 944 с.

11. Determining when enhanced pause (Penh) is sensitive to changes in specific airway resistance / G. F. David, S. R. Jeffrey, C. J. Mark. // J Toxicol Environ Health A. — 2011. — № 74(5). — P. 287-295.
12. Биомедицинское (доклиническое) изучение лекарственных средств, влияющих на физическую работоспособность: методические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации, Федеральное медико-биологическое агентство. — Москва, 2017. — 134 с.
13. Pharmacological comparison of human homomeric 5-HT_{3A} receptors versus heteromeric 5-HT_{3A/3B} receptors / CA Brady, IM Stanford, I. Ali [et al.] // Neuropharmacology. — 2001. — № 41 (2). — P. 282-286.
14. Очерки спортивной фармакологии / Н.Н. Карнищенко, В.В. Уйба, Е.Б. Шустов. // Векторы экстраполяции Т.1. — Москва, Санкт-Петербург: Айсинг, 2013. — С. 288.
15. Dawson C. Swimming in small laboratory animals / C. Dawson, Horvath S. // Med. Sci. Sports, 1970 — Vol. 2. — P. 51-78.
16. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных / Л. Ю. Владимирова, А.О. Гладков, И.А. Королева [и др.] // Злокачественные опухоли. — 2020. — Т. 2. — С. 24-34.
17. Horasawa, S. S. Horasawa Y. Nakamura S. Shimada. 342P Comparison of 0.25 mg versus 0.75 mg of palonosetron in combination with aprepitant and dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following cisplatin-containing chemotherapy in patients with esophageal cancer /Annals of Oncology // Vol. 31 — P. 1374.
18. PALONOSETRON HYDROCHLORIDE INJECTION - FULL PRESCRIBING INFORMATION. // : [сайт]. — URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208109s001lbl.pdf (дата обращения: 15.07.2021).
19. Efficacy, safety and pharmacokinetics of palonosetron in patients receiving highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy: a dose-ranging clinical study / E. P., FR MacKintosh, P. Ritch [et al.]. // Ann Oncol. — 2004 Feb. — № 15(2). — P. 330-337.
20. David, B. J. Pharmacology / Toxicology Review And Evaluation. ALOXI® (palonosetron HCl) Capsules / B. J. David. // Department of health and human services public health service food and drug administration center for drug evaluation and research. — 2008: Helsinn Healthcare SA, — 2008. — C. Application Number: P. 22-233.

21. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Metoclopramide Hydrochloride / A.G. Stosik, H.E. Junginger, S. KOPP // Journal of pharmaceutical sciences. — 2007. — № 9. — P. 3701-3708.
22. Hospira METOCLOPRAMIDE (Metoclopramide Hydrochloride Injection)/ MATERIAL SAFETY DATA SHEET/ [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://723462.app.netsuite.com/core/media/media.nl?id=12063&c=723462&h=6e976e43f9e0d52cd401&xt=.pdf>
23. Pharmacokinetics, metabolism and excretion of intravenous [14C]-palonosetron in healthy human volunteers / R. Stoltz, S. Parisi, A. Shah, A. Macciocchi. — // Biopharm Drug Dispos. — 2004 Nov. — № 25(8). — P. 329-366..
24. Pharmacological comparison of human homomeric 5-HT_{3A} receptors versus heteromeric 5-HT_{3A/3B} receptors / C. A. Brady, I. M. Stanford, I. Ali [et al.]. — // Neuropharmacology. — 2001 Aug. — № 41 (2). — P. 282-286.