АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ

На правах рукопису

НАЛЬОТОВ Сергій Васильович

ПІПЕРАЗИНІЛАЛКІЛЬНІ ПОХІДНІ ЦИКЛІЧНИХ ІМІДІВ ЯК НОВИЙ КЛАС ПРОТИБЛЮВОТНИХ РЕЧОВИН (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ТА КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

14.03.07 – фармакологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття вченого ступеня
доктора медичних наук

Київ – 1996

ЛННБ України ім.В.Стефаника
00754327 (S)

АВ-34.344

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Донецькому державному медичному університеті ім. М. Горького

Науковий консультант – член-кореспондент НАН та АМН України, доктор медичних наук, професор Комісаров І.В.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор Громов Л.О.;
доктор медичних наук, професор Тараховський М.Л.;
доктор медичних наук, професор Лук'янчук В.Д.

Провідна установа – Державний науковий центр лікарських засобів, м. Харків

Захист відбудеться "10" квітня 1996 року о 15⁰⁰ год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.01.44.01. при Інституті фармакології та токсикології АМН України за адресою 252057, Київ, вул. Е.Потьє,14.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Інституту фармакології та токсикології АМН України.

Автореферат розіслано "9" березня 1996 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук Середа П.І.

ЛНБ ім. В. Стефаника
АН України

АВ 34.577

АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ. Створення нових ефективних лікарських засобів з широким спектром протиблювотної дії визначається потребою у них клінік різного профілю (онкологічних, гінекологічних, реанімаційних, терапевтичних та інш.), а також практично повною відсутністю вітчизняних препаратів цієї фармакологічної групи, необхідністю закупівлі їх за кордоном.

Серед затверджених у клінічній практиці протиблювотних засобів існують представники різних фармакологічних груп: нейролептики, антигістамінні, М-холінолітики та інші. У той же час їх вживання часто буває обмежене малою ефективністю у найбільш поширених формах блювоти, що спостерігаються при променевій та хіміотерапії онкологічних хворих, блювоти вагітних, загойдування у транспорті. Одна з причин низької терапевтичної цінності існуючих у арсеналі лікаря протиблювотних засобів є присутність побічних ефектів.

В останні роки увагу дослідників приваблюють засоби, які впливають на серотонінергічні структури мозку (Fozard J.R., 1987). Вони розглядаються як найбільш перспективні високоефективні антиеметики.

З цієї точки зору викликають інтерес піперазинілалкільні похідні циклічних імідів, вплив яких на серотонінергічні структури мозку відомий (Комиссаров И.В., Абрамец И.И., 1993, Налётов С.В., Харин Н.А., 1993), що вивчаються на протязі кількох років як анксіолітичні та нейролептичні речовини (Харин Н.А., 1990, Мамонов А.Б., 1992).

Складність для експериментатора, вивчаючого протиблювотні речовини, складається в тому, що у традиційних

ПВ-34.377

лабораторних тварин (миші, щури) блювота не відтворюється. Утримання собак та кішок, у яких виникає блювота, потребує великих матеріальних затрат. У 1989 році Presiosi P. з співавторами запропонував використання голубів для вивчення групи антиеметиків, які мають блокуючий вплив на серотонінові рецептори третього типу.

МЕТА даного дослідження – обгрунтувати можливість створення активних речовин з широким спектром протиблювотної дії на основі виявлених закономірностей між структурою та протиблювотною активністю у ряді піперазинілалкільних похідних циклічних імідів.

Для досягнення поставленої мети вирішувались такі ЗАВДАННЯ:

1. Експерементально обгрунтувати можливість використання голуба як лабораторного об'єкта для фармакологічного вивчання протиблювотних речовин при блювоті різного генеза, оцінити в їх механізмах співвідношення дофамін- та серотонінергічних компонентів.

2. Виявити закономірність між хімічною будовою піперазинілалкільних похідних циклічних імідів та їх протиблювотною активністю.

3. Оцінити фармакокінетику та небезпечність субстанції лікарських форм найбільш активного представника піперазинілалкільних похідних циклічних імідів.

4. Провести клінічну оцінку дослідженої сполуки у якості протиблювотного лікарського засобу.

ПОЛОЖЕННЯ, ЩО ВИНОСЯТЬСЯ НА ЗАХИСТ:

1. Голуб виявляється адекватним лабораторним об'єктом, у якого легко відтворюється апоморфінова, цитотоксична та рефлекторна блювота. Це дозволяє використо-

вувати голубів для експериментальної оцінки фармакологічної активності протиблювотних речовин та вивчення механізмів їх дії.

2. Дофамінергічні механізми обумовлюють розвиток блювоти, викликаної апоморфіна гідрохлоридом, сульфатом міді, цисплатиною та рентгенівським опроміненням, в той час як у розвитку цитотоксичної блювоти (обумовленої цисплатиною та опроміненням) приймають також участь серотонінергічні механізми.

3. Особливості структури піперазинілалкільних похідних циклічних імідів, від яких суттєво залежить їх протиблювотна активність, є (у порядку значимості):

а) наявність у 4-ій позиції піперазинового циклу моноциклічного гетарильного заміщувача, сумарна площа якого знаходиться у межах 100-110 $Å^2$;

б) гнучкість алкільного містка;

в) сумарна площа імідної частини молекули повинна знаходитися у межах 200-220 $Å^2$.

4. Серед піперазинілалкільних похідних циклічних імідів максимальну протиблювотну активність має 2-піриділпіперазинове похідне камфориміда, а саме DL-3-[4-[4- (2-піриділ) - 1-піперазиніл-бутіл-] -1,8,8-триметіл-3-азабіцикло [3,2,1]октан-2,4-діона дигідрохлорид (С-536, "пірикапірон"), експериментальне дослідження якого показало можливість його застосування як потенціального протиблювотного лікарського засобу.

5. Пірикапірон виявляється эфективним засобом профілактики блювоти під час проведення моно- та поліхіміотерапії еметогенними цитостатичними засобами, а також променевої терапії онкологічних хворих.

НАУКОВА НОВИЗНА ТА ТЕОРЕТИЧНА ЦІННІСТЬ ДОСЛІДЖЕНЬ. Вперше встановлено, що голуб виявляється універсальним лабораторним об'єктом для експериментального відтворення та усунення апоморфінової, цитотоксичної та рефлекторної блювоти.

Вперше доведено, що дофамін приймає участь у реалізації блювоти різного генеза у голубів (апоморфіновій, рефлекторній, цитотоксичній), а серотонін забезпечує розвиток цитотоксичної блювоти, обумовленої цисплатином та опроміненням.

Вперше встановлені загальні вимоги до структури сполук ряду піперазинілалкільних похідних циклічних імідів, які забезпечують їм протиблювотну активність.

Вперше встановлено, що 2-піридилпіперазинове похідне камфориміда (С-536, "пірикапірон") має широкий спектр протиблювотної активності, ліквідуючи загальні типи блювоти у голубів та собак: "центральну" (апоморфінову та цитотоксичну), рефлекторну та блювоту загойдування.

Вперше встановлено, що одноразове вживання людиною пірикапірону у дозі 10-20 мг не викликає зміни показників діяльності серцево-судинної системи (частота серцевих скорочень, артеріальний тиск), психофізіологічних показників (швидкість переробки інформації, час сенсомоторної реакції), а також не змінює тонус симпатичного відділу нервової системи.

ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ. Результати дослідження дозволяють використовувати голуба для скринінгу та вивчення механізму дії протиблювотних речовин.

Одержані дані про зв'язок між структурою піперазинілалкільних похідних циклічних імідів та їх протиблю-

вотною активністю дають можливість здійснити цілеспрямований синтез сполук, маючих протиблювотну активність.

Широкий спектр протиблювотної активності пірикапірону у експерименті на тваринах дозволяє розглядати його як перспективний протиблювотний засіб при різних клінічних варіантах блювоти.

Результати аналізу фармакокінетичних показників пірикапірона при різних засобах введення демонструють перспективність нашкірної лікарської форми даного засобу, яка дозволяє використовувати препарат один раз на добу.

Дані про відсутність ембріотоксичної та тератогенної дії у пірикапірона можуть бути використані для рекомендації вживання його як засобу лікування блювоти вагітних.

Отримані результати про вплив пірикапірону на фізіологічні та психофізіологічні показники у людини дають можливість розглядати його як перспективний протизагойдуючий засіб на транспорті для осіб операторських професій.

Проведене доклінічне дослідження дозволило пропонувати пірикапірон для клінічних випробувань як протиблювотний засіб. Позитивні результати клінічних випробувань визначили впровадження пірикапірона у медичну практику (протокол №10 засідання Фармакологічного комітету МОЗ України від 29.12.94).

ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ викладені у 44 наукових публікаціях, із них 3 патента.

ОСОБИСТИЙ ВНЕСОК ДИСЕРТАНТА в розробку наукових результатів, що виносяться на захист. Автором дисертаційної роботи розроблені моделі блювоти у голубів, а також вивчена блювотна реакція птахів на фоні введення

їм нейротоксинів. Досліджена протиблювотна активність усіх сполук ряду піперазинілалкільних похідних циклічних імідів та еталонних антиеметиків. Проведено аналіз зв'язку між структурою та протиблювотною активністю сполук вивчаємого ряду. Проведені дослідження, які виявляють безпеку пірикапірону. Досліджена також фармакокінетика препарату у людини. Автором проведено дослідження впливу пірикапірону на фізіологічні та психофізіологічні показники у людини. Самостійно проведено облік та аналіз одержаного первинного матеріалу, розробка основних положень та висновків роботи належить дисертанту.

АПРОБАЦІЯ РОБОТИ. Матеріали дисертаційної роботи були представлені на засіданнях Донецького наукового товариства фармакологів (1993, 1994, 1995); на Симпозіумі-нараді з міжнародною участю "Експериментальна фармакологія – клініці" (Вінниця-Київ, 1992); на Українській науковій конференції за участю країн СНД "Актуальні проблеми клінічної фармакології" (Вінниця, 1993); Республіканській науковій конференції "Новое в клинической фармакологии и фармакотерапии заболеваний внутренних органов" (Харків, 1993); на XII Міжнародному конгресі фармакологів (Монреаль, 1994); на Міжнародному симпозіумі та школі-семінарі "Образование. Экология. Развитие. XXI век." (Донецьк, 1994); на I національному з'їзді фармакологів України (Полтава, 1995).

СТРУКТУРА ТА ОБСЯГ РОБОТИ. Дисертація викладена на 216 сторінках друкованого тексту, складається з вступу, огляду літератури, 7 глав, заключення та висновків. Текст ілюстровано 44 таблицями та 9 малюнками.

Список літератури складається з 65 вітчизняних та 163 іноземних джерел.

ЗМІСТ РОБОТИ

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Блювотна реакція птахів (500 голубів) на вплив еметогенних факторів (апоморфіна гідрохлорид, цисплатин, сульфат міді, рентгенівське опромінювання) оцінювалась в чотирьох серіях дослідів, в кожній – 5 голубів на одну дозу (при 4-х дозах).

У серії експериментів з нейротоксинами 6-гідроксідофаміном (6-ОНДА) та 5,6-дігідрокситриптаміном (5,6-ДГТ), які вводилися двум групам голубів (по 15 в кожній) у порожнину IV шлуночка мозку, виявляли блювотну реакцію при деструктивних змінах аксонів дофамін- і серотонінергічних нейронів мозку птахів.

Протиблювотну активність 24 піперазинілалкільних похідних циклічних імідів оцінювали у моделі апоморфінової та цисплатинової блювоти у голубів. Кожна доза сполуки досліджувалася на 5-ти голубах. Найбільш активна сполука (пірикапірон) додатково оцінювалася у моделях рефлекторної (сульфат міді) та цитотоксичної (рентгеновське опромінювання) блювоти, а також у моделях апоморфінової (Раевский К.С., 1976), цисплатинової (Dureng G., Massingham R., 1989) та блювоти загойдування (Радкевич К.С., 1976) у собак. Активність сполук оцінювалась величиною $ОД_{50}$ (Прозоровский В.П., 1962).

Аналіз будови та конформації вивчаємих сполук проведено методом молекулярної механіки (Буркерт У., Эллинджер Н., 1986) у силовому наближенні ММХ з використанням програми (PC Model 3.2, Serena Software, P.O.

Box 3076, Bloomington, USA) на комп'ютері IBM PC AT 286/287. Геометрія молекул повністю оптимізувалась, потім за допомогою підпрограми Surf здобувалась інформація про параметри імідної частки молекул та заступників піперазинового кільця. Фактор "гнучкості" фрагменту Z, відстань (R) якого дорівнюється відстані від N імідної частки молекули до N у 4-му положенні піперазинового кільця оцінювали по зміні стеричної енергії повністю оптимізованої у силовом полі MMX молекули та при 50% скороченні відстані цього фрагменту.

При вивчені фармакокінетіки пірикапірону концентрацію препарату в біоматеріалі (плазма крові, мозок) визначали методом високоефективної рідинної хроматографії з використанням персонального хроматографа System Gold (фірма "Beckman", США). Фармакокінетичні параметри разраховувались модельно-незалежним засобом з використанням програми M-IND на комп'ютері IBM PC AT.

Фармакокінетика субстанції пірикапірону вивчалась на двох видах тварин – щури (42 шт) та кролі (11 шт), лікарських форм – на кролях (7 шт). Фармакокінетика експериментальних нашкірних плівок пірикапірона – на 3-х здорових добровольцях-чоловіках.

Параметри гострої токсичності субстанції пірикапірону оцінювались на мишах при підшкірному, внутрішньочеревному та оральному введенні, на щурах при підшкірному та оральному введенні (по 5 тварин на одну дозу при 5-ти дозах), на кролях при внутрішньовенному введенні та собаках при внутрішньом'язовому введенні (3 тварини на одну дозу, при 3-х дозах).

Гостру токсичність ампульної лікарської форми пірикапірону при підшкіряному та внутрішньочеревному вве-

денні вивчали на 25 мишах (5 тваринах на одну дозу при 5-ти дозах).

Оцінка кумулятивних властивостей пірикапірону здійснювалась на 12 щурах. Визначали $LD_{50}(n)$, а також коефіцієнт кумуляції.

При хронічному (на протязі 5 місяців) введенні субстанції пірикапірону використовувались щури (120 шт). Кожній групі з 20 щурів пірикапірон вводився підшкірно (10 мг/кг або 3 мг/кг) або усередину (40 мг/кг або 10 мг/кг); при кожному способі введення використовувалась контрольна група (20 шт). Реєструвалися маса тіла тварин, психомоторний статус, частота дихання, серцевих скорочень, амплітуда зубця R ЭКГ. Оцінювалися біохімічні показники крові та сечі, показники білої та червоної крові. Проводилось морфологічне та гістоморфологічне дослідження внутрішніх органів щурів дослідних та контрольних груп після 5 місяців введення пірикапірона та 1 місяця періоду відновлення .

Токсичність ампульної лікарської форми пірикапірона при хронічному (90 днів) підшкірному введенні досліджували на собаках (6 шт). Реєструвалися маса тіла та поведінка собак. Оцінювалися біохімічні показники крові та сечі, показники білої та червоної крові. Морфологічне та гістоморфологічне дослідження внутрішніх органів у одного собаки зроблено після закінчення періоду введення пірикапірону.

За стандартними методиками проводили оцінку впливу пірикапірону на імунну систему (миші, 50 шт), а також можливих алергізуючих (морські свинки, 12шт) та місцевороздратовуючих (морські свинки, 10шт) властивостей препарату. Ембріотоксичні та тератогенні властивості піри-

капірону оцінювали на щурах-самках за стандартною методикою. Всього було вивчено 166 плодів від 45 самок.

Одержані результати оброблені різними методами варіаційної статистики (Беленький М.Л., 1963; Лакин Г.Ф., 1990).

Оцінювався вплив пірикапірону при вживанні людиною разової дози 10-20 мг на фізіологічні (частота серцевих скорочень – ЧСС, артеріальний тиск систолічний – АТС та діастолічний – АТД) показники. За допомогою приладу "Діагноз 2М" реєструвалися психофізіологічні показники (швидкість переробки інформації – ШПІ, час сенсомоторної реакції – ЧР та електричний опір шкіри – ЕОШ). Всього досліджено 15 добровільців.

Оцінка клінічної ефективності таблетованої лікарської форми пірикапірону у дозі 10 мг/прийом здійснювалась у Донецькому протипухлинному центрі у хворих, які одержували моно- чи поліхіміотерапію еметогенними цитостатиками, або променеву терапію. Курс протипухлинного лікування у хворих був первинним (1 категорія) чи вторинним (2 категорія). Всього у дослідженнях прийняв участь 61 хворий.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

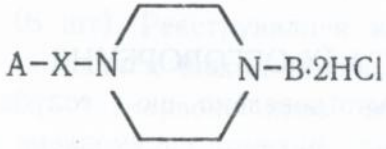
Экспериментально доведено, що у голуба легко відтворюється "центральна" блювота, обумовлена впливом апоморфіна гідрохлорида, цитотоксична – впливом цисплатину та рентгенівського опромінювання, а також рефлекторна, обумовлена сульфатом міді. Максимальні ефективні дози при цьому складають для апоморфіна гідрохлорида 15 мг/кг (внутрішньочеревно), цисплатину – 7,5 мг/кг (внутрішньочеревно), опромінювання – 30Гр (200 кВ, опромінювання на протязі 5 хвилин на все тіло) та сульфа-

та міді – 15 мл/кг (у шлунок через зонд). Блювота у птахів усувається попереднім введенням еталонних антиеметиків (метоклопрамід та нейролептики).

Виборча дегенерація дофамін- та серотонінергічних нейронів дна IV шлуночка мозку птахів, спонукана локальним введенням нейротоксинів 6-ОНДА та 5,6-ДГТ відповідно приводила до зміни блювотної реакції птахів на вплив еметогенних факторів. Так, у голубів, на яких впливає 6-ОНДА, жоден з названих типів блювоти не відтворювався. Лише центральна та рефлекторна блювота відтворювалась у голубів, на яких впливав 5,6-ДГТ.

Дані, одержані у експерименті in vitro, свідчать про те, що серотонін здатний посилювати визволення ^{3}Н-ДА з преінкубованих з останнім зрізів продовгуватого мозку щурів. ДА-визволяюча дія серотоніна усувається блокаторами OT_3-P ICS 205-930 (0,006 мкМ/л) та пірикапіроном (1мкМ/л).

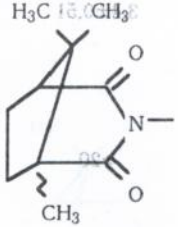
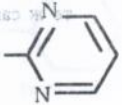
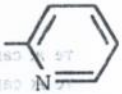
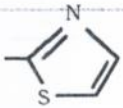
Досліджена протиблювотна активність 24 піперазинілалкільних похідних циклічних імідів, маючих загальну формулу:

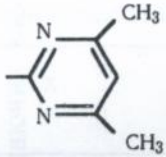
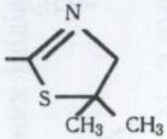
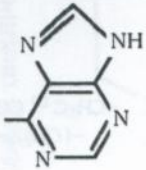
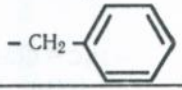


Протиблювотна активність досліджених сполук подана у таблиці 1.

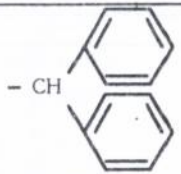
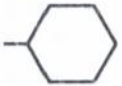
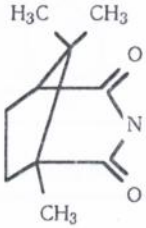
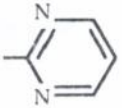
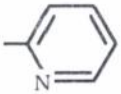
Таблиця 1.

Протиблювотна активність піперазинілалкільних похідних циклічних імідів у моделях апоморфінової та цисплатинової блювоти у голубів

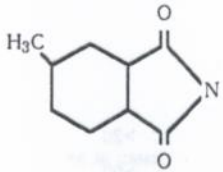
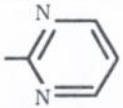
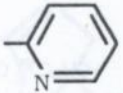
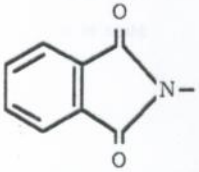
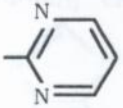
Шифр сполук	A	X	B	Протиблювотна активність сполук ($ОД_{50} \pm Sx$, мг/кг)	
				апоморфіна гідрохлорид	цисплатин
1	2	3	4	5	6
C-533		$-(CH_2)_4-$		1,8±0,41	4.6±0,82
C-534	те ж саме	$-CH_2C \equiv CCH_2-$	те ж саме	2,6±0,43	8,3±1,42
C-536	те ж саме	$-(CH_2)_4-$		0,11±0,021	0,4±0,07
C-537	те ж саме	$-CH_2C \equiv CCH_2-$	те ж саме	1,8±0,39	2,8±0,51
C-586	те ж саме	$-(CH_2)_4-$		1,0±0,21	2,5±0,47

1	2	3	4	5	6
С-587	те ж саме	$-CH_2C\equiv CCH_2-$	те ж саме	>20	>20
С-552	те ж саме	те ж саме		>20	>20
С-554	те ж саме	$-(CH_2)_4-$	те ж саме	3,5±0,42	8,5±1,39
С-555	те ж саме	те ж саме		3,4±0,51	8,4±1,37
С-588	те ж саме	те ж саме		>20	>20
С-577	те ж саме	те ж саме	H	>20	>20
С-550	те ж саме	те ж саме		викликає блювоту	викликає блювоту

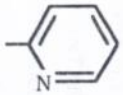
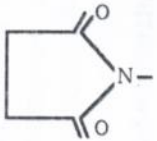
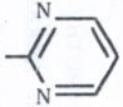
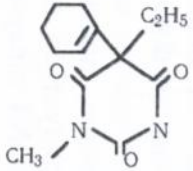
Продовження таблиці 1.

1	2	3	4	5	6
C-579	те ж саме	те ж саме		>20	>20
C-580	те ж саме	$-CH_2C \equiv CCH_2-$	те ж саме	>20	>20
C-566	те ж саме	$-(CH_2)_4-$		>20	>20
C-567	те ж саме	$-CH_2C \equiv CCH_2-$	те ж саме	>20	>20
C-533 L*		$-(CH_2)_4-$		1,7±0,40	4,5±0,65
C-536 L*	те ж саме	те ж саме		0,15±0,030	0,35±0,051

Продовження таблиці 1.

1	2	3	4	5	6
C-538		те ж саме		2,9±0,61	1,6±0,32
C-600	те ж саме	те ж саме		2,2±0,52	2,4±0,56
C-565		те ж саме		>20	>20

Продовження таблиці 1.

1	2	3	4	5	6
C-568	те ж саме	$-CH_2C\equiv CCH_2-$		>20	>20
C-518		те ж саме		>20	>20
C-530		$-(CH_2)_4-$	те ж саме	>20	>20

* – L-ізоміри сполук.

ЛНБ ім. В. Стефаника
АН України

Протиблювотна активність характерна не усім сполукам вивчаємого ряду. Вона відзначається лише у тих, де А – камфоримід (С-533, С-534, С-536, С-537, С-586, С-554 та С-555) або метилгесагідрофталімід (С-538, С-600). Також протиблювотна активність присутня тільки у сполук, які мають замісника піперазинового кільця (В) моноциклічні гетарили. Сполука з залишком біциклічного гетарила пуріна, алкільні та аралкільні похідні, а також сполуки незаміщеного піперазина неактивні. Зниження активності сполук відзначається тоді, коли бутільний мостик замінено на бутінільний, наприклад, С-533 та С-534, С-536 та С-537. Активність в цьому випадку може повністю втрачатися: С-586 та С-587. Оцінка впливу на протиблювотну активність оптичної ізомерії сполук С-533 та С-536 показала, що у лівоповертаючих ізомерів вона практично така ж, як і у рацематів.

Аналіз взаємозв'язку між структурою піперазинілалкільних похідних циклічних імідів та їх протиблювотною активністю посвідчує, що сумарна площа імідної частини молекули (фрагмент А) сполук, маючих активність, знаходиться в межах 200-220 $Å^2$ (таблиця 2). Дані значення сумарної площі відповідають камфориміду та метилгексагідрофталиміду. Суттєві відхилення цього показника у більший (С-530 – гексенал) чи меньший (С-565, С-568 – фталимід; С-518 – сукцинимід) бік приводять до повної втрати активності.

Як було відмічено раніше, протиблювотна активність вивчаємих речовин забезпечується наявністю моноциклічних гетарилів у положенні N4 піперазинового кільця. При цьому сполуки, які мають піримідіновий або піридіновий замісник, перевершують за активністю останні. Сумарна площа даних замісників знаходиться у межах 100-110 $Å^2$.

Відхилення у більший чи меньший бік приводять до втрати протиблювотної активності сполук.

Зниження чи втрата активності при заміні бутільного містка на бутінільний виникає в наслідок збільшення "жорсткості", тобто зменшення здібності до згину фрагмента Z. Зростання стеричної энергії молекули при 50% скорочення відстані R у сполук з бутільним містком збільшується на 2,51 ккал/моль, а у сполук з бутінільним – на 13,45 ккал/моль (таблиця 2).

При кореляційній оцінці внесків окремих фрагментів (A, B и Z) було встановлено, що усі фрагменти значимі, але домінуючий вплив має фрагмент B, причому найбільш важливим є сумарний розмір та площа його полярної дільниці. "Гнучкість" фрагменту Z – другий за значимістю фактор.

Максимальну протиблювотну активність серед досліджених сполук у моделях апоморфінової та цисплатинової блювоти у голубів продемонстровано 2-піридiлпіперазиновим похідним камфориміду С-536, що отримав назву "пірикапірон" (таблиця 1).

Додаткове тестування пірикапірону у моделях рефлекторної блювоти та блювоти, спонуканої опроміненням голубів, а також у моделі загойдування, апоморфіновій та цисплатиновій блювоті у собак показало (таблиця 3), що ця сполука усуває названі типи блювоти, в 4-10 та більше разів перевершуючи за активністю еталонний антиеметик метоклопрамід.

Таблица 2.

Значення геометричних показників фрагментів А і В, фактора "гнучкості" (Y) фрагменту Z молекул серед піперазинілалкільних похідних циклічних імідів

Шифр сполук	Значення геометричних показників, $Å^2$								Гнучкість фрагменту Z, ккал/моль	
	Фрагмент А				Фрагмент В					
	$S^{непол}_{нас}$	$S^{непол}_{ненас}$	$S^{пол}$	$S^{заг}$	$S^{непол}_{нас}$	$S^{непол}_{ненас}$	$S^{пол}$	$S^{заг}$	$Y^{опт}$	$Y_{50}^{опт}$
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
С-533	153,7	0	58,8	212,5	35,1	42,5	24,1	101,7	33,04	35,55
С-534	153,7	0	58,8	212,5	35,1	42,5	24,1	101,7	22,07	35,52
С-536	153,7	0	58,8	212,5	46,9	49,5	11,1	107,5	33,04	35,55
С-537	153,7	0	58,8	212,5	46,9	49,5	11,1	107,5	22,07	35,52
С-586	153,7	0	58,8	212,5	50,9	34,3	13,4	98,6	33,04	35,55
С-587	153,7	0	58,8	212,5	50,9	34,3	13,4	98,6	22,07	35,52
С-554	153,7	0	58,8	212,5	89,3	34,2	23,4	146,9	33,04	35,55
С-552	153,7	0	58,8	212,5	89,3	34,2	23,4	146,9	22,07	35,52
С-555	153,7	0	58,8	212,5	119,9	16,5	13,3	149,7	33,04	35,55
С-588	153,7	0	58,8	212,5	23,4	50,5	53,6	127,5	33,04	35,55

Продовження таблиці 2.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
С-577	153,7	0	58,8	212,5	–	–	–	–	33,04	35,55
С-550	153,7	0	58,8	212,5	92,1	41,4	0	133,5	33,04	35,55
С-579	153,7	0	58,8	212,5	126,8	96,4	0	223,2	33,04	35,55
С-566	153,7	0	58,8	212,5	146,1	0	0	146,1	33,04	35,55
С-538	138,4	0	66,3	204,7	35,1	42,5	24,1	101,7	33,04	35,55
С-600	138,4	0	66,3	204,7	46,9	49,5	11,1	107,5	33,04	35,55
С-565	45,5	47,2	69,8	162,5	35,1	42,5	24,1	101,7	33,04	35,55
С-568	45,5	47,2	69,8	162,5	46,9	49,5	11,1	107,5	33,04	35,55
С-518	53,5	0	67,1	121,2	35,1	42,5	24,1	101,7	22,07	35,52
С-530	197,9	10,5	79,2	287,6	35,1	42,5	24,1	101,7	33,04	35,55

Таблица 3.

Протиблювотна активність пірикапірону та метоклопраміду у голубів та собак

Стимул, викликаючий блювоту ($ОД_{100}$)	Протиблювотна активність ($ОД_{50} \pm Sx$), мг/кг			
	голуби		собаки	
	пірикапірон	метоклопрамід	пірикапірон	метоклопрамід
апоморфіна гідрохлорид	0,11±0,021	12,0±1,72	0,017±0,006	0,078±0,006
цисплатин	0,4±0,07	9,7±1,11	0,013±0,005	0,06±0,001
сульфат міді	0,21±0,04	6,8±0,91	–	–
рентгенівське опромінювання	0,37±0,06	10,2±1,22	–	–
загойдування	–	–	0,02±0,006	0,08±0,02

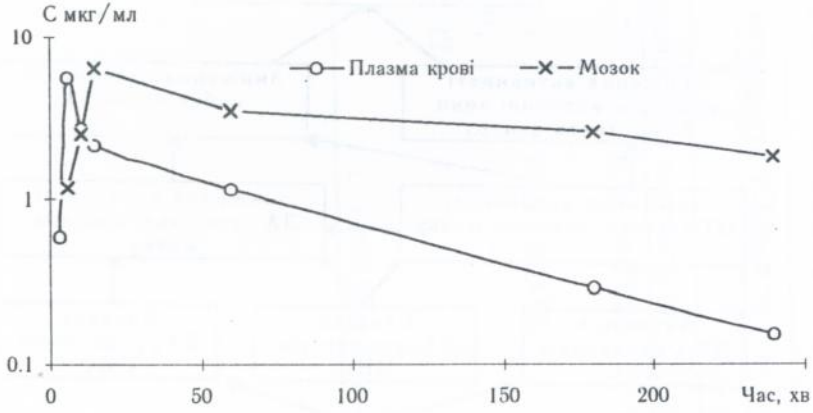
Такий широкий спектр протиблювотної активності можна пояснити наявністю у пірикапірона множинного впливу на рецепторні утворення у ЦНС. Так, зниження активності серотонінергічної системи мозку, обумовлене активізацією пірикапіроном $ОТ_{1A}$-Р та блокадою $ОТ_3$-Р, сприяє зниженню активності нейронів area postrema (АР) та хеморецепторної триггерної зони (ХРТЗ) блювотного центру, та, вирогідно, забезпечує його протиблювотну дію при блювоті цитотоксичній та блювоті загойдування.

Зниження активності ОТ-ергічної системи мозку поряд з блокадою пірикапіроном $ДА_2$-Р в ЦНС приводить до зменшення активності ДА-ергічної системи мозку. Це у свою чергу також приводить до зниження активності нейронів ХРТЗ. Слід припустити, що викликане пірикапіроном зниження активності ДА-ергічної системи мозку, забезпечує його протиблювотну дію при апоморфіновій та рефлекторній блювоті. В цілому, уявлення про механізми противоблювотної дії пірикапірону відображені на мал. 1.

Мал. 1. До механізму протиблювотної дії пірикапірону

При пероральному введенні пірикапірон швидко всмоктується шлунково-кишковим трактом, при цьому C_{max} у плазмі крові спостерігається вже через 6 хвилин після початку експерименту, у мозку – через 15 хвилин. Пірикапірон з більшою швидкістю зникає у плазмі крові ніж у мозку: K_{el} у плазмі – 0,0118, у мозку – 0,0035 1/хвил.

Середній час утримання пірикапірону у плазмі крові в 4 рази менший, ніж у мозку (мал. 2). Період напіввиведення препарату з мозку у 3,4 рази більший, ніж аналогічний показник для плазми крові. Для пірикапірону характерний великий розмір кінетичного об'єму розподілу – 93,66 л, що свідчить про значну здатність препарату проникати у тканини органів, забезпечену високою липофільністю сполучення. AUC пірикапірона в мозку у 5,9 рази більше відповідного показника у плазмі крові, що характерно для липофільних сполук, добре проникаючих крізь гематоенцефалічний бар'єр.



Мал. 2. Співвідношення концентрації пірикапірону у плазмі крові та мозку щурів при пероральному введенні субстанції

Експериментально встановлено, що при внутрішньом'язовому введенні пірикапірон швидко всмоктується, досягаючи маскимального значення концентрації – 13,73 мкг/мл через 20 хвилин. Кліренс препарату при цьому способі введення в двічі вищий, ніж при внутрішньовенному. Це може посередньо вказувати на те, що пірикапірон після внутрішньом'язового введення виводиться за рахунок часткової біотрансформації, чого не спостерігається при внутрішньовенному способі. Цікаво відмітити також, що на хроматограмах, після внутрішньом'язового введення зафіксовані метаболіти пірикапірона, але площі їх піків не перевищували площу піка початкової речовини.

Після внутрішньовенного введення пірикапірон визначається у плазмі крові кролів на протязі 5 годин, метаболіти вивчаємої сполуки при цьому не реєструються. Для фармакокінетики пірикапірону після внутрішньовенного введення характерне швидке зникання препарата із плазми крові (MRT – 53,4 хв, $T_{1/2}$ – 50,0 хв).

При порівнянні значень MRT та $T_{1/2}$ після перорального та внутрішньовенного введення пірикапірону, необхідно відмітити, що препарат приблизно у двічі швидче зникає із плазми крові кролів, ніж при судинному способі введення, що вірогідно пов'язано з передсистемною елімінацією пірикапірону.

Після одноразового перорального введення таблеток пірикапірону по 50 мг (у дозі 100 мг, 2 таблетки), а також після аплікації нашкірної плівки (500 мг) було визначено, що таблетки та нашкірна плівка забезпечують швидке всмоктування препарату, який визначається в плазмі крові вже через 6-15 хвилин. Враховуючи швидке всмоктування пірикапірону з плівки та тривале його знаходження у

плазмі крові (протягом 48 годин) на рівні 0,1-0,8 мкг/мл, розрахована концентрація препарата у стаціонарнім стані (C_{ss}), яка складає 0,29 мкг/мл; швидкість трансдермального переносу при цьому дорівнювала 21,70 мкг/год·см^2. Абсолютна біодоступність пірикапірону з плівки склала 0,66%, що декілька вище, ніж при застосуванні таблеток.

Відносна біодоступність пірикапірону з таблеток склала 100,14%, що практично не відрізняється від біодоступності субстанції пірикапірону. Абсолютна біодоступність пірикапірону з таблеток склала 0,54%, що не відрізняється від відповідного показника для субстанції пірикапірону.

Було також встановлено, що пірикапірон всмоктується крізь шкіру людини і вже після 60 хвилин створюється концентрація, яка утримується протягом 12 годин. Тільки в кінці доби вона зменшується у двічі. Визначення такого інтегративного показника як MRT (середній час утримання речовини в організмі) показало, що при застосуванні нашкірної плівки у людини він складає 21,7 години.

Експериментально встановлено, що картина гострого отруєння виявилась подібною у обох видів гризунів. Через 2-3 хвилини після внутрішньочеревного введення мишам або 5-15 хвилин після введення пірикапірону мишам і щурам іншими способами спостерігалось видиме оком зниження рухомої активності: горизонтальні переміщення припинялися, хоча звук або дотик могли змушити тварин пересуватися. Одночасно спостерігається зниження м'язового тонуса: тварини виявляються лежачими на животі з розставленими вбік лапами. На цьому фоні развивається тремор передньої частини тіла, який переходить у клоніко-тонічні судороги. Тварини гинуть від зупинки ди-

хання в один з нападів судорог або після їх закінчення при явищах глибокого пригнічення ЦНС.

Переважна більшість тварин гине через кілька годин або в першу добу після введення пірикапірону, а при внутрішньочеревному введенні – у перші 2 години.

Аналіз параметрів гострої токсичності для лабораторних тварин (табл.4) показує, що пірикапірон для гризунів малотоксичний (IV клас токсичності по класифікації К.К. Сидорова).

Таблиця 4.

Параметри гострої токсичності субстанції пірикапірону для гризунів

Вид тварин	Спосіб введення	Дози (мг/кг)			
		MTD*	LD_{16}	LD_{50}±Sx	LD_{84}
Миші	в/черевно	100	127,3	208,7±27,6	281,8
	п/шкірно	200	233,3	375,0±51,7	516,7
	у шлунок	400	500,0	783,3±80,1	1066,7
Щури	п/шкірно	300	325,0	360,4±11,2	395,8
	у шлунок	600	Я728,6	971,4±88,7	1214,3

MTD* – максимальна переносима доза

Гостра токсичність ампульної форми при внутрішньочеревному введенні складає LD_{16}=172 мг/кг, LD_{50}=225±16,8 мг/кг; LD_{84}=278 мг/кг. При підшкірному введенні LD_{16}=139 мг/кг; LD_{50}=331±49,6 мг/кг; LD_{84}=529 мг/кг.

Розрахована на основі даних, здобутих при вивчені кумулятивних властивостей LD_{50}(n) складає 4798±780,8 мг/кг. Коефіцієнт кумуляції (LD_{50}(n)/LD_{50}) дорівнює 13,3. Таке високе значення коефіцієнту кумуляції свідчить про відсутність кумулятивних властивостей пірикапірону. Вра-

ховуючи відносно невеликий період напівелімінації ($T_{1/2}$=50,0 хв) можна стверджувати, що пірикапірон не здатний ні до матеріальної, ні до функціональної кумуляції.

З найбільш закономірних змін при хронічному підшкірному введенні пірикапірону щурам у дозах 3 і 10 мг/кг на протязі 5 місяців можна відмітити збільшення, у порівнянні з контролем, активності аспартат-трансамінази та зниження рівня глюкози (67-60 мг%). Зниження рівня глюкози – єдина зміна біохімічних показників крові, яка виходила за межі фізіологічних коливань при хронічному введенні щурам пірикапірону унутрь у дозах 10 и 40 мг/кг. Відмічені також зміни інших показників, хоча й значимі у порівнянні з контролем, але не виходячі за межі фізіологічної норми. Так, у крові спостерігалося зниження концентрації сечевини у 1,2 рази, а у сечі – збільшення концентрації білка у 1,5 рази. Про перехідний характер цих змін у крові та сечі свідчить їх відсутність після місячного періоду відновлення. Важливо відмітити, що при хронічному (на протязі 3-х місяців) введенні іньєкційного ампульного розчину пірикапірону собакам у дозах 0,2 и 0,8 мг/кг не виявлена навіть тенденція до зниження рівня глюкози.

Результати, одержані при дослідженні впливу пірикапірону на ембріогенез, вказують на відсутність статистично значної відміни у кількості жовтих тіл, загиблих яйцеклітин та живих плодів у дослідних та контрольній групах. Природжена потворність при макроскопічному дослідженні ембріонів не виявлена.

Дослідження можливих алергізуючих властивостей пірикапірону показало, що дана сполука не має алергізуючих властивостей, тому що показники реакції специфічного лізісу лейкоцитів у дослідній групі – 1,92±0,71, а в кон-

трольній – 1,8±0,63. Ці відміни статистично недостовірні та не перевищують 10%. Шкірні проби з розчинами пірикапірону у концентраціях 50% та 25% виявились негативними.

Встановлено, що у дозі 3 мг/кг не вчиняє впливу на продукцію антитіл, а у дозі 20 мг/кг – стимулює антитілоутворення: число АУК·10^6 спленоцитів збільшилося до 223,3±12,82 проти 171,0±18,69 у контролі (t=2,3), а повернутий титр гемаглютининів складає 66,2±7,02 проти 21,7±5,27 у контролі (t=5,12). Встановлено, що індекс реакції ГЗТ складає у контролі 6,7±1,03. У мишей, яким вводили 3 мг/кг пірикапірону 9,2±1,02, а після введення 20 мг/кг – 6,4±2,44. Це свідчення того, що пірикапірон не виявляє активності відносно субпопуляцій Т-лімфоцитів эфекторів. Результати, одержані при дослідженні можливих місцевоподразнюючих властивостей пірикапірону, дозволяють зробити висновок, що речовина при інстилляції у коньюктивальний мішок ока 2% розчину, при аплікації на 4 години порошку субстанції на шкіру та при внутрішньошкірному введенні 0,125% та 1% розчинів не виявляє подразнюючої дії, тому що або не відзначено ні підбарвлення шкіри, ні гіперемії, ні потовщення тканини на місці іньєкції, або сумарний бал, спостерігаємого у частині морських свинок, потовщення шкірної складки (до 1 мм) не перевищував 1.

Прийняття пірикапірону у дозі 5 мг (0,5 таблетки) не викликало ні в жодного перевіряємого ніяких суб'єктивних відчувань. Застосування препарату у дозах 10, 15 и 20 мг сприяло створенню таких відчувань як розвиток емоційної стабілізації, "утихомиреність", стан, подібний легкому алкогольному сп'янінню, а також закладеніть носу. Ці відчу-

вання носили дозозалежний характер, від дози залежала також і тривалість почуттів.

Виникаючі при вживанні пірикапірону суб'єктивні відчуття крім эмоціональної стабілізації, яка відзначалась перевіряємими довше, ніж продовжувалася реєстрація відчувань, носили перехідний характер. Легке сп'яніння, яке нагадує алкогольне, і закладеність носу, відзначалось не більше 20-40 хвилин. Вони можуть бути віднесені до розряду незначних побічних ефектів, виникаючих при прийомі рекомендованої разової дози пірикапірону (10-20 мг) в 40-60% випадків.

Стан емоційної стабілізації або "утихомиренність" (так практично одноголосно це відчуття охарактеризували перевіряючи) носило більш постійний та виразний характер. Маючи місце у 75-100% випадків, при прийомі пірикапірону в дозах 10-20 мг, воно відмечалося 60 хвилин (час реєстрації відчуваннь), але за спостереженнями учасників експерименту продовжувалося ще 3-5 годин. Певно, це відчування можливо віднести на рахунок анксиолітичної дії препарату. Тривалість його також носить закономірний характер, тому що згідно з даними фармакокінетичних досліджень, пірикапірон утримується у тканинах мозку щурів більше 6 годин. Треба думати, що утримання препарату в тканині мозку людини складає не менше 3-5 годин.

Пірикапірон у дозах 5-20 мг/прийом не виявляє суттєвого впливу на показники діяльності серцево-судинної системи. Тенденція до зниження АТС при одноразовому прийомі 5 і 20 мг пірикапірону статистично недостовірна ($p>0,05$). Статистично достовірно ($p<0,05$) зменшувалась АТД на 60-й хвилині після прийому 20 мг пірикапірону в порівнянні з початковим фоном.

У цілому можна зробити висновок, що пірикапірон у рекомендованих для одноразового прийому дозах не виявляє суттєвого впливу на такі показники діяльності серцево-судинної системи, як частота серцевих скорочень та артеріальний тиск.

Аналіз показників психофізіологічного стану дослідуємих, які приймали пірикапірон у діапозоні доз 5-20 мг/прийом показує, що при вживанні препарата не відбувається достовірної зміни швидкості переробки інформації та безпосередньо пов'язаним з нею часом сенсомоторної реакції (табл. 5). Це свідчить про те, що пірикапірон при одноразовому вживанні у рекомендованих для клінічного використання дозах (10-20 мг/прийом) не викликає зміни складних інтегративних процесів мозку, пов'язаних з переробкою інформації. Це має своє позитивне значення, тому що пірикапірон також рекомендується до медичного вживання як анксиолітичний засіб. Він може використовуватися як анксиоселективний засіб особами операторських професій, праця яких пов'зана з виконанням точних операцій та математичних розрахунків.

Аналіз значень ЕОШ – показника функціонального стану симпатичного та парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи (ВНС) демонструє, що одноразове вживання пірикапірону не сприяє зміні тонусу вітділів ВНС, тому що не відмічено певних коливань ЕОШ на протязі години після прийому препарату у порівнянні з початковим фоном.

Таблиця 5.

Динаміка психофізіологічних показників у добровольців при одноразовому прийомі пірикапірону (X±Sx)

Показники	Значення показників у різні строки реєстрації			
	базовий фон	час після прийому пірикапірону (хв)		
		15	30	60
		5 мг/прийом		
ШПІ	6,5±0,2	6,4±0,2	6,6±0,2	6,6±0,2
ЧР	459,6±12,5	469,5±11,7	453,2±12,8	449,5±9,7
ЕОШ	36,3±2,4	38,6±3,4	41,2±4,7	39,8±5,0
		10 мг/прийом		
ШПІ	6,0±0,2	6,2±0,2	6,3±0,2	6,3±0,2
ЧР	519,1±20,3	479,4±20,7	479,4±17,0	463,1±16,2
ЕОШ	39,8±3,5	40,2±3,8	43,4±6,0	37,2±4,8
		15 мг/прийом		
ШПІ	6,3±0,1	6,4±0,2	6,4±0,2	6,3±0,2
ЧР	477,6±16,7	465,5±19,7	454,5±17,6	465,5±19,2
ЕОШ	40,6±2,7	43,0±3,6	39,8±3,3	40,1±3,6
		20 мг/прийом		
ШПІ	6,2±0,2	6,4±0,2	6,3±0,3	6,5±0,3
ЧР	482,5±17,4	459,8±18,7	466,8±17,2	455,3±16,3
ЕОШ	36,5±2,9	38,0±3,1	39,2±2,9	39,4±3,0

Як видно з таблиці 6 пірикапірон найбільш ефективно усуває блювоту, ніж нудоту в усіх групах та категоріях. Пірикапірон продемонстрував найбільш високу ефективність відносно попередження блювоти у групі хворих, одержуючих поліхіміотерапію, до того ж, практично рівноефективно в обох категоріях. Відсутність ефекту у цій групі хворих у відношенні блювоти, також як і у групі хворих, отримуючих променеву терапію, не відзначається.

Часткове усунення блювоти у хворих спостерігалося безпосередньо у день протипухлинного лікування. У наступні дні усунення нудоти та блювоти було повним. Повне усунення нудоти та блювоти також спостерігалося при повторному введенні хіміопрепаратів у ході проводимого курса лікування.

У групі хворих, отримуючих монохіміотерапію, цисплатином пірикапірон був найбільш ефективним відносно часткового, ніж повного усунення нудоти та блювоти, що спостерігається в обох категоріях хворих. Певно, це пов'язано з тим, що такі хворі одержували цисплатин у великих дозах (100-150 мг, внутрішньовенно). У групі хворих, яким вводили цисплатин сумісно з іншими протипухлинними препаратами, він використовувався у дозах 40-50 мг. Цим, як видно, можна пояснити найбільш високу ефективність пірикапірону у випадках використання комбінацій хіміотерапевтичних лікарських засобів, вміщуючих меньші дози цисплатина.

Пірикапірон продемонстрував високу протиблювотну та протинудотну ефективність у хворих, отримуючих променеву терапію (табл.6).

Таблиця 6.

Ефективність пірикапірону як засоба запобігання нудоти та блювоти у онкологічних хворих, отримуючих протипухлинне лікування

Протипухлинне лікування	Виразність эфекту пірикапірону					
	1 категорія			2 категорія		
	++	+	0	++	+	0
Монохіміотерапія	1(20%) 0	3(60%) 3(60%)	1(20%) 2(40%)	1(25%) 0	2(50%) 1(25%)	1(25%) 3(75%)
Поліхіміотерапія	11(73,3%) 9(60%)	4(26,6%) 5(33,3%)	0 1(6,7%)	14(77,7%) 10(55,6%)	4(22,3%) 6(33,3%)	0 2(11,1%)
Променева терапія	12(100%) 11(91,7%)	0 1(8,3%)	0 0	6(85,7%) 5(71,4%)	1(14,3%) 2(28,6%)	0 0

у чисельнику – ефективність у відношенні до симптому блювоти;
у знаменнику – ефективність у відношенні до симптому нудоти

ВИСНОВКИ

1. Голуб виявляється адекватним лабораторним об'єктом, у якого легко відтворюється апоморфінова, цитотоксична та рефлекторна блювота. Це дозволяє використовувати голубів для експериментальної оцінки фармакологічної активності різних протиблювотних засобів та вивчання механізмів їх дії.

2. Дофамінергічні механізми обумовлюють розвиток блювоти, викликаної апоморфіна гідрохлоридом, цисплатиной, сульфатом міді та рентгенівським опроміненням. У розвитку цитотоксичної (спонуканої цисплатиною та опроміненням) блювоти приймають також участь серотонінергічні механізми.

3. Протиблювотна активність піперазинілалкільних похідних циклічних імідів визначається:

– моноциклічним гетарилом у позиції N_4 пиперазинового кільця, сумарна площа якого знаходиться у межах 100-110 $Å^2$.
– гнучкістю алкільного мостика.
– сумарною площею імідної частини молекули, яка знаходиться у межах 200-220 $Å^2$.

4. Експериментально відзначено, що DL-3-[4-[4-(2-піріділ)-1-піперазиніл-бутіл]-1,8,8-триметіл-3-азабіцикло [3,2,1] октан-2,4-диона дигідрохлорид (С-536, "пірикапірон") має максимальну протиблювотну активність серед вивчаємих сполук. У експерименті на тваринах пірикапірон демонструє низьку гостру токсичність (IV клас токсичності), не викликає суттєвих та довгочасних змін біохімічних показників крові та сечі, не проявляє кумулятивних властивостей, негативного впливу на імунну та репродук-

тивну системи, а також кровотворення, не чинить алергізуючої та подразнюючої дії. Це визначає можливість використання його як лікарський засіб.

У людини пірикапірон не змінює початково нормальні показники діяльності серцево-судинної системи (АТ та ЧСС), а також психофізіологічні показники (СПИ, ВР) та тонус симпатичного відділу вегетативної нервової системи.

5. У якості засобу для профілактики блювоти найбільш перспективне застосування пірикапірону у формі таблеток та нашкірної плівки для трансдермального введення. Максимальне значення середнього часу утримання пірикапірону в організмі (MRT=21,7 години) відзначається при вживанні нашкірної плівки, що дозволяє призначати її один раз на добу у вигляді аплікацій.

6. Висока протиблювотна та протинудотна ефективність пірикапірону при проведенні променевої (85-95%) та хіміотерапії (45-90%) у онкологічних хворих дозволяє вживати пірикапірон як протиблювотний засіб при різних видах протипухлинної терапії.

СПИСОК РОБІТ ПО ТЕМІ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Фармакологические пути устранения рвоты как осложнения противоопухолевой терапии // Вопросы онкологии. -1992. - №4-6. -С.527-533 (в соавторстве с Долженко А.Т).

2. О противорвотной активности буспирона // Врачебное дело. -1992. -№9. -С.58-60 (в соавторстве с Стояновым Ю.Б., Хариным Н.А.).

3. Голубь как объект для оценки активности веществ при рвоте различного генеза // Эксперим. и клин. фарм. -

1993. -т.56, №4. -С.60-61 (в соавторстве с Климчук Т.И., Комиссаровым И.В.).

4. Возможные нейрохимические механизмы нейролептического действия буспиронoподобных агонистов серотонина // Эксперим. и клин. фарм. -1993. -т.56, №4. -С.12-14 (в соавторстве с Хариным Н.А., Долженко А.Т., Титиевским А.В.).

5. Возможный механизм антиэметического действия пирикапирона – нового психотропного вещества // Арх. клин. и эксп. мед. -1993. -т.2, №2. -С.153-156 (в соавторстве с Хариным Н.А.).

6. Синтез и биологическая активность DL-3-[4-[4-(2-пиридил)-1-пиперазинил]-бутил]-1, 8, 8-триметил-3-азабицикло [3, 2, 1] октан-2, 4-диона дигидрохлорида // Хим.-фарм. журн. -1994. -№9. -С.27-29 (в соавторстве с Комиссаровым И.В., Дуленко В.И., Вощулой В.Н., Хариным Н.А., Мамоновым А.Б.).

7. Экспериментальное изучение фармакокинетики и биодоступности лекарственных форм пирикапирона // Хим.-фарм. журн. -1994. -№9. -С.18-21 (в соавторстве с Жердевым В.П., Комиссаровым И.В., Грошевым Т.А., Колывановым Г.Б., Литвиным А.А., Суховым Г.Ф.).

8. Співвідношення дофамін- і серотонінергічних компонентів у нейрохімічній організації механізму блювання // Фізіолог. журн. -1994. -т.40, №1. -С.10-14 (в співавторстві з Долженко А.Т., Комисаровим І.В., Талалаєнко О.М., Харіним М.О.).

9. Безопасность пирикапирона -нового психотропного средства // Эксперим. и клин. фарм. -1995. -т.59, №3. -С.55-56 (в соавторстве с Хариным Н.А., Зиньковской Л.Я., Образцовой О.Г.).

10.Клінічне застосування пірикапірону як засобу, що попереджує нудоту та блювоту при променевій та хіміотерапії онкологічних хворих // Ліки. -1996. -№1. -С.21-22.

11.Вплив пірикапірону на фізіологічні та психофізіологічні показаники у здорових добровольців // Ліки. -1996. -№1. -С.23-24.

12.Пірикапірон: новий успіх у запобіганні нудоти та блювоти при променевій та хіміотерапії онкологічних хворих// Ліки. -№2. -С.41-42.

13.Влияние пирикапирона на иммунную систему и эмриогенез // В сб.: Актуальные проблемы медицины и биологии. -1993. -т.II. -С.263-267.

14.Фармакокинетика пирикапирона -нового антиэметика и анксиолитика // В сб.: Актуальные проблемы медицины и биологии. -1993. -т.II. -С.268-273 (в соавторстве с Комиссаровым И.В., Колывановым Г.Б., Литвиным А.А., Жердевым В.П.).

15.Патент СССР №1825501 (29.10.90) DL-3-[4-[4-(2-пиридил) -1-пиперазинил] -бутил] -1, 8, 8-триметил-3-триазабицикло[3, 2, 1] октан-2, 4-диона дигидрохлорид, проявляющий противотревожную, нейролептическую и противорвотную активность (в соавторстве с Комиссаровым И.В., Дуленко В.И., Вощулой В.Н., Хариным Н.А., Мамоновым А.Б.).

16.USA patent №5.187.277 (16.02.93) DL-3-[4-[4-(2-pyridyl)-1-piperazinyl]-butil]-1, 8, 8-trimethyl-3-azabicyclo[3, 2, 1]octane-2, 4-dione having psychotropic and antiemetic effect (Komissarov I.V, Dulenko V.I, Voshula V.N., Kharin N.A., Mamonov A.B.).

17.Патент України №2332 (31.01.94.) DL-3-[4-[4-(2-піриділ)-1-піперазиніл]-бутіл]-1, 8, 8-триметіл-3-азабіцикло

[3, 2,1] октан-2, 4-діона дігідрохлорид, який виявляє протитривожну, нейролептичну та протиблювотну активність (в співавторстві з Комисаровим І.В., Дуленко В.І., Харіним М.О., Мамоновим О.Б.).

18.Антиэметическое действие производных 1-(2-пиримидинил)-пиперазина // Тез.докл.научн.конф. молодых ученых. -Донецк, 1990. -С.39-40 (в соавторстве с Сулеймановым С.В.).

19.Новые аспекты экспериментального изучения рвоты и поиск средств её фармакологической коррекции // Мат.научн. -практ.конф. молодых ученых-медиков "Актуальные проблемы гастроэнтерологии". -Харьков, 1990. -С.82 (в соавторстве с Хариным Н.А.).

20.Агонисты 1-типа серотониновых рецепторов: антиэметические свойства // Мат. конф. молодых ученых и спец. Донбасса. -Донецк, 1992. -С.32-33 (в соавторстве с Стояновым Ю.Б., Хариным Н.А.).

21.Поиск новых фармакологических путей устранения рвоты как осложнения химиотерапии онкологических больных // Мат.конф. молодых ученых и спец. Донбасса. -Донекц, 1992. -С.23.

22.Дофамин и 5-ОТ3-ергический механизм антиэметического действия закоприда // Юбилейны сб.научн. трудов, посвящ.60-летию кафедры общей хирургии ДонМИ. -Донецк, 1992. -т.1. -С.100 (в соавторстве с Долженко А.Т., Сагаловской А.Е., Смирновой В.В.).

23.Противорвотная активность буспиронoподобных соединений // Тези симп. -наради "Експериментальна фармакологія – клініці". -Вінниця, 1992. -С.54-55 (в соавторстве с Белецким Э.А., Налётовой Е.Н.).

24.Новые аспекты экспериментального изучения рвоты // Тези симп. -наради "Експериментальна фармакологія - клініці". -Винниця, 1992. -С.53-54.

25.Спектр клинического применения пирикапирона - нового антиэметика // Тез. докл. "Новое в клинической фармакологии и фармакотерапии заболеваний внутренних органов". -Харьков, 1993. -С.62 (в соавторстве с Хариным Н.А., Налётовой Е.Н.).

26.Оценка влияния пирикапирона на психофизиологическое состояние у добровольцев // Тези доп. 1 Украінскької наук. конф. за участю країн СНД "Актуальні проблеми клінічної фармакології". -Вінниця, 1993. -С.263-264 (в соавторстве с Хариным Н.А.).

27.Накожная терапевтическая система пирикапирона – перспективы клинического применения // Тези доп. 1 Української наук. конф. за участю країн СНД "Актуальні проблеми клінічної фармакології" -Вінниця, 1993. -С.264-265 (в соавторстве с Жердевым В.П., Колывановым Г.Б., Литвиным А.А., Суховым Г.Ф.).

28.Исследование эмбриотоксического и тератогенного действия пирикапирона // Юбилейный сб. тез. докл. научн. -практ. конф. акушеров-гинекологов, посвящ. 60-летию каф. акушерства и гинекологии №1 ДонМИ. -Донецк, 1993. -С.189 (в соавторстве с Черных Л.В., Ли Я.Б.).

29.Перспективные пути фармакологического устранения рвоты беременных // Юбилейный сб. тез. докл. научн. -практ. конф. акушеров-гинекологов, посвящ. 60-летию каф. акушерства и гинекологии №1 ДонМИ. -Донецк, 1993. -С.6 (в соавторстве с Хариным Н.А., Стояновым Ю.Б.).

30.Фармакокинетические отличия лекарственных форм пирикапирона – основа его клинического применения // Тез. докл. научн. конф. "Вклад молодых ученых-медиков в решение проблем качества оказания медицинской помощи населению крупного промышленного региона". -Донецк, 1993. -С.69 (в соавторстве с Колывановым Г.Б., Литвиным А.А., Суховым Г.Ф., Хариным Н.А.).

31.Пирикапирон – блокатор серотониновых рецепторов третьего типа // Тез. докл. научн. конф. "Вклад молодых ученых-медиков в решение проблем качества оказания помощи населению крупного промышленного региона". -Донецк, 1993. -С.108 (в соавтоорстве с Хариным Н.А., Вощулой Н.А.).

32.Оценка влияния пирикапирона (С-536) на иммунную систему // Тез. докл. научн. -практ. конф. "Актуальные проблемы гигиены и эпидемиологии Донбасса". -Донецк, 1993. -С.74-75 (в соавторстве с Савченко М.В., Костецкой Н.И., Ли Я.Б.).

33.Пирикапирон как перспективное средство для устранения токсической рвоты // Мат. наук. -практ. конф. онкологів України "Шляхи впровадження найбільш ефективних методів обліку та лікування онкохворих". -Донецьк, 1993. -С.153-154 (в соавторстве с Хариным Н.А., Вощулой В.Н., Суховым Г.Ф., Налётовой Е.Н.).

34.Агонисты/антагонисты рецепторов серотонина проявляют антиэметические свойства, моделируя функцию 5-ОТ и ДА-ергических систем мозга // Наук. конф. "Школа академіка О.І.Черкеса: ідеї, розвиток, перспективи". -Київ, 1994. -С.23 (в соавторстве с Долженко А.Т., Талалаенко А.Н.).

35.Целенаправленный поиск новых психотропных веществ // Наук. конф. "Школа академіка О.І.Черкеса: ідеї, розвиток, перспективи". -Київ, 1994. -С.23-24 (в соавторстве с Хариным Н.А., Талалаенко А.Н.).

36.The possible molecular basis of the actions of buspirone and its structural analogues: antiemetic and anxiolytic effects // Abstr. of paper XII Intern. Congress of Pharmacology. -Montreal, 1994. -P.18.10.17 (Komissarov I.V., Kharin A.N., Abramets I.I.).

37.Пирикапирон – новое отечественное психотропное средство: 2-я фаза клинических испытаний // Тез. докл. Межд. симп. и школы-семинара "Образование. Экология. Развитие. XXI век". -Донецк, 1994. -С.26 (в соавторстве с Кутько И.И., Омельченко В.В., Комиссаровым И.В., Хариным Н.А.).

38.Преимущества пирикапирона как противорвотного средства перед другими антиэметиками // Тез. докл. Межд.симп. и школы семинара "Образование. Экология. Развитие. XXI век." -Донецк, 1994. -С.121.

39.Морфологические изменения при хроническом введении пирикапирона животным // Тез.докл. XI обл. научн. конф. морфологов. -Донецк, 1994. -С.121 (в соавторстве с Гумановской М.Л., Хариным Н.А.).

40.Клинические испытания пирикапирона в качестве противорвотного средства у онкологических больных, II фаза // В сб. "Актуальные вопросы педагогики и медицины". -Донецк, 1994. -С.53-54 (в соавторстве с Поповичем А.Ю.).

41.Місце пірикапірона та інших піперазинілазабіциклоалкандіонів серед нейролептиків // Тез. докл. I нац. з'їзду фармакологів України "Сучасні проблеми фармакології". -

Київ, 1995. -С.80 (в співавторстві з Комисаровим І.В., Харіним М.О.).

42.Новий вітчизняний протиблювотний засіб – пірикапірон. Шлях від скринінгу до клінічного вживання // Тез. докл. І нац. з'їзду фармакологів України "Сучасні проблеми фармакології". -Київ, 1995. -С.117 (в співавторстві з Омельченко В.В., Сергієнко В.О., Толстою Ж.М., Поляковим Е.О.).

43.Перший досвід застосування пірикапірону в якості антиеметика у онкологічних хворих // Тези доп. IX з'їзду онокологів України. -Київ, 1995. -С.398-399 (в співавторстві з Семікоз Н.Г.).

44.Экспериментальное и клиническое обоснования применения пирикапирона в качестве противорвотного средства // Тез. докл. респ. научн. -практ. конф. "Фундаментальные и клинические аспекты современной реабилитации". -Полтава, 1995. -С.81-82.

Налётов С.В. Пиперазинилалкильные производные циклических имидов как новый класс противорвотных веществ (экспериментальное и клиническое исследования), (рукопись).

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.07-фармакология. Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины, Киев, 1996.

Защищается 44 научные работы, из них 3 патента, которые содержат данные о противорвотной активности представителей пиперазинилалкильных производных циклических имидов. В ходе исследования предложен новый антиэметик "пирикапирон". Исследована его фармакокинетика и безопасность. Высокая противорвотная эффективность пирикапирона при проведении лучевой и химиотерапии у онкологических больных позволяет использовать пирикапирон в качестве противорвотного средства при различных видах противоопухолевого лечения.

Ключові слова: пірикапірон, протиблювотна дія, клінічне застосування.

Nalyotov S.V. Piperazinylalkyl derivatives of cyclic imides as a new class of anti-vomiting substance (experimental and clinical research), (manuscript).

Thesis for a Doctor's degree, speciality 14.03.07. – pharmacology. Institute of Pharmacology and Toxicology of Academy of Medical Sciences of the Ukraine, Kiev, 1996.

44 scientific works are defended, 3 out of them are patents which contain data about anti-vomiting activity of representatives of piperazinylalkyl derivatives of cyclic imides. In the course of research a new antiemetic "Pirycapiron" was proposed. Its pharmacokinetic interactions and safety were studied. High anti-vomiting efficiency of Pirycapiron in radiation therapy and chemotherapy on oncologic patients encourages the use of Pirycapiron as anti-vomiting agent in different types of anti-tumor treatment.

Ав 34.377