

ОСОБЕННОСТИ ИЗУЧЕНИЯ ОБЩЕТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

О.И. Авдеева, кандидат фармацевтических наук, **М.Н. Макарова**, доктор медицинских наук, **В.Г. Макаров**, доктор медицинских наук
НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», Российская Федерация, 188663, Ленинградская обл.,
Всеволожский р-н, п. Кузьмолловский, 245

Введение. В отличие от многих органов и систем головной мозг человека и животных существенно различается. Эти особенности должны учитываться при доклиническом изучении антипсихотических средств.

Цель исследования – сравнительное изучение токсичности атипичного нейролептика «Клозапин» при многократном введении 3 видам лабораторных животных (крысы, кролики, карликовые свиньи) и оценка различных режимов дозирования тестируемого объекта.

Материал и методы. Биологические модели – аутбредные крысы, новозеландские кролики и карликовые свиньи. Исследовали следующие дозы нейролептика: для крыс – 0,5, 1 и 2,5 ВТД (высшая терапевтическая доза), для кроликов – 0,8, 1,6 и 3,2 ВТД, для карликовых свиней – 1,5 и 3 ВТД. Расчет доз проводили на основании ВТД для человека с использованием межвидовых коэффициентов пересчета доз человек/животное.

Результаты. Полную картину эффектов антипсихотических средств наблюдали у более высокоорганизованных животных (карликовых свиней). У крыс отмечена парадоксальная реакция на введение антипсихотиков, что, возможно, связано с быстрым увеличением плотности дофаминовых рецепторов. Установлен оптимальный режим дозирования в доклинических исследованиях – метод эскалации доз. Доказано, что использование межвидовых коэффициентов пересчета доз при изучении антипсихотических средств приводит к получению ложной информации о токсичности тестируемых объектов.

Заключение. Для доклинических исследований антипсихотических средств оптимальным биологическим объектом являются карликовые свиньи, режим дозирования – метод эскалации доз.

Ключевые слова: антипсихотические средства, общая токсичность, карликовые свиньи, кролики, крысы.

*E-mail: avdeeva.oi@doclinika.ru

ВВЕДЕНИЕ

Антипсихотические препараты (или антипсихотики) – психотропные средства, предназначенные в основном для лечения психотических расстройств; их традиционное название – нейролептики. Термин «нейролептик» был предложен в 1967 г., когда разрабатывалась классификация первых психотропных средств, и относился к препаратам, которые не только имеют выраженное антипсихотическое действие, но и способны вызывать характерные для них неврологические (экстрапирамидные) расстройства. Появившиеся впоследствии препараты нового поколения (клозапин, рисперидон, оланзапин, кветиапин, амисульприд, запразидон, арипипразол и др.) значительно реже вызывают характерные для первых нейролептиков экстрапирамидные и другие расстройства и получили название «атипичные антипсихотики» (традиционное название – «атипичные нейролептики»).

Все известные сегодня антипсихотические средства обладают общим механизмом действия, так как снижают передачу нервных импульсов в тех системах мозга, где медиатором является дофамин [1]: мезолимбический путь [2], мезокортикальный путь [3–6], nigrostriарный путь [2, 7], тубероинфундибулярный путь [7, 8]. При этом они подавляют продуктивную симптоматику (бред, галлюцинации, мании, иллюзии, психическое возбуждение и агрессивность), а также нега-

тивную симптоматику (апат-абулию, эмоциональное уплощение, аутизм, десоциализацию и т.д.). Основные побочные эффекты атипичных антипсихотиков: когнитивные нарушения, экстрапирамидные расстройства, в ряде случаев – гиперпролактинемия.

Начальным этапом испытаний новых фармакологических веществ являются доклинические исследования, проводимые на животных. В отличие от многих органов и систем головной мозг человека и разных видов животных имеет существенные различия. По абсолютной величине мозг человека – не самый большой мозг в животном мире. Например, масса мозга у индийского слона равна 5200 г, у кита доходит до 7000 г, у дельфинов до 3000 г, но если принять во внимание огромные размеры этих животных, то относительная масса мозга и у них будет значительно меньше человеческого. Отношение массы тела к массе головного мозга у рыб в 5700 раз больше массы мозга, у пресмыкающихся – в 1300 раз, у птиц – в 200 раз, у кита – в 1200 раз, у человекообразной обезьяны – в 213 раз, а у человека – только в 45 раз. Поверхность полушарий головного мозга у человека значительно увеличивается за счет многочисленных складок-извилины, которые отделяются друг от друга глубокими бороздами. Складчатость увеличивает поверхность мозга у человека в 8–10 раз. Так, площадь коры человеческого мозга в среднем равна 2250 см², а у лошади – только 350 см² [9]. У низших же животных, например у рыб, лягушек и даже у некоторых млекопитающих – грызу-

нов, зайцеобразных – борозды и извилины, увеличивающие поверхность мозга, совершенно отсутствуют [10, 11]. Эти особенности следует учитывать при доклиническом изучении антипсихотических средств. В пользу этого свидетельствует и тот факт, что шизофрения и другие эндогенные психические болезни полностью отсутствуют у животных. Если у домашних питомцев встречается невроз, например, после пережитого сильного стресса или длительного дискомфорта, то у диких зверей даже невротических расстройств не зарегистрировано.

Цель исследования – сравнительное изучение токсичности атипичного нейролептика «Клозапин» при многократном введении 3 видам лабораторных животных (крысы, кролики, карликовые свиньи), а также оценка различных режимов дозирования тестируемого объекта.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Биологическими моделями послужили аутбредные крысы, новозеландские кролики и карликовые свиньи. В исследованиях использовали животных обоих полов. Животные содержались в стандартных условиях вивария. Масса крыс к моменту начала эксперимента составляла 200–300 г, кроликов 2,5–3,5 кг, карликовых свиной 20–24 кг. Количество животных в каждом эксперименте было достаточным для статистической обработки полученных данных и минимальным относительно биоэтических принципов: в группах крыс и кроликов – по 10 животных каждого пола, в группах карликовых свиной – по 3 животных каждого пола. Тестируемым объектом служил лекарственный препарат «Клозапин», который относится к группе атипичных антипсихотических средств.

Исследовались следующие дозы препарата: для крыс – 0,5, 1 и 2,5 ВТД (высшая терапевтическая доза), для кроликов – 0,8, 1,6 и 3,2 ВТД, для карликовых свиной – 1,5 и 3 ВТД. Расчет доз проводили на основании ВТД для человека с использованием межвидовых коэффициентов пересчета доз человек/животное [12].

В экспериментах по изучению токсичности при многократном введении тестируемый объект вводили внутривенно крысам и перорально кроликам и карликовым свиным. Длительность введения составила 180 дней для крыс и 60 дней – для кроликов и карликовых свиной. Регистрацию клинических проявлений интоксикации и летальности проводили ежедневно.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ клинических проявлений интоксикации в сравнении с типичными нейротропными побочными эффектами антипсихотических средств, зарегистрированных у человека, представлен в табл. 1.

Наиболее полную картину эффектов антипсихотических средств наблюдали у более высокоорганизованных животных (см. табл. 1). Кролики заре-

комендовали себя как биологический объект слабо реагирующий на введение антипсихотиков, их реакция заключалась в выраженном угнетении поведения и вегетативных реакциях. Выраженность вегетативных реакций делает кроликов малопривлекательным объектом для изучения безопасности антипсихотиков, так как значительно повышает долю погибших животных. У крыс была отмечена парадоксальная реакция на введение антипсихотиков, что, возможно, связано с быстрым увеличением плотности дофаминовых рецепторов, особенно D2- и D4-рецепторов, под влиянием атипичного нейролептика, которое показано для этого вида животных [13].

О быстром развитии толерантности к биологическим эффектам антипсихотиков свидетельствует анализ динамики летальности и клинических проявлений интоксикации у крыс. Выделили типичные для антипсихотических средств клинические проявления интоксикации: угнетение поведения, снижение реакции на раздражители, гипертонус, атаксию, птоз (табл. 2).

Интересно отметить, что под влиянием исследуемого атипичного антипсихотика наблюдалась «отсроченная летальность» с 7-го по 30-й день введения препарата. Картина интоксикации при этом имела максимальную выраженность (у 100% животных) уже с 1-го дня введения и постепенно убывала, к 30-му дню признаки интоксикации наблюдались уже только у 33–78% животных на фоне введения препарата в промежуточной и максимальной дозах, к 60-му дню введения типичная для антипсихотических препаратов картина интоксикации уже полностью исчезала во всех исследованных группах. После 30 дней введения атипичного антипсихотика в дозах 1 и 2,5 ВТД картина интоксикации менялась на противоположную (см. табл. 1), животные становились возбужденными, агрессивными. На фоне введения тестируемого препарата в дозе 0,5 ВТД состояние крыс с 30-го дня эксперимента не отличалось от животных в контрольной группе. Полученные данные свидетельствуют о развитии толерантности у крыс к атипичному антипсихотику в течение первых 30–60 дней введения. Следовательно, изучение на крысах токсических эффектов этих препаратов не даст объективной картины интоксикации и не позволит аппроксимировать полученные данные на человека.

В отличие от крыс у карликовых свиной типичная картина интоксикации наблюдалась на протяжении всего периода введения и напоминала симптомы побочных эффектов у человека (табл. 3).

Целесообразность использования карликовых свиной для изучения эффектов антипсихотиков обсуждается в мировой практике. Этот вид лабораторных животных на сегодняшний день признают весьма перспективным, так как карликовые свиной имеют большее фармакологическое сходство с человеком, нежели грызуны [14, 15]. По мнению ряда исследователей, эффективность и побочные эффекты психо-

**КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ИНТОКСИКАЦИИ АНТИПСИХОТИЧЕСКИМ СРЕДСТВОМ
У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ В СРАВНЕНИИ С ПОБОЧНЫМИ ЭФФЕКТАМИ У ЧЕЛОВЕКА**

Побочный эффект у человека [7]	Клинические проявления интоксикации у животных		
	карликовых свиней	крыс	кроликов
Угнетение условно-рефлекторных реакций, простых форм поведения. Крайний вариант – каталепсия	Каталепсия, повышение тонуса мускулатуры, снижение реакции на раздражители. Угнетение пищевого поведения	Каталепсия, повышение тонуса мускулатуры, снижение реакции на раздражители. Птоз	Выраженная заторможенность, ступор, снижение тонуса мускулатуры, снижение реакции на раздражители. Угнетение пищевого поведения
Снижение порога судорожной активности	Не наблюдалось	–	Судороги в ответ на внешние раздражители
Снижение двигательной активности	Угнетение исследовательской активности	Угнетение исследовательской активности. Снижение аутогруминга	Угнетение исследовательской активности. Снижение аутогруминга
Острая дистония. Развивается в первые дни лечения. Спазмы мышц языка, лица, шеи, спины; может напоминать эпилептический припадок	Спазм мышц шеи и спины (40%); припадок, напоминающий эпилептический (20%)	Не наблюдалось	Не наблюдалось
Акатизия. Гнетущее чувство дискомфорта, часто локализуемое в ногах и сопровождающееся непреодолимой потребностью совершать различные нецеленаправленные движения. Больные встают, беспрерывно ходят по комнате и абсолютно не способны усидеть на месте	Бесцельное блуждание по вольере	Не наблюдалось	Не наблюдалось
Паркинсонизм. Гипокинезия, мышечная скованность, маскообразное лицо, шаркающая походка, тремор	Гипертонус, атаксия, мышечная скованность	Гипертонус, атаксия	Тремор, атаксия
Злокачественный нейролептический синдром. Кататония, нарушение сознания, лихорадка, нестабильное АД, миоглобинемия; возможен смертельный исход	Кататония, нарушение сознания, лихорадка, вокализация	Гипертонус, слюнотечение	Судороги, диарея, непроизвольные мочеиспускания, слюнотечение
Периоральный тремор – «синдром кролика» (возможно, поздний вариант паркинсонизма)	Не наблюдалось	Не наблюдалось	Не наблюдалось
Поздние нейролептические гиперкинезы. Стереотипные, повторяющиеся, непроизвольные, быстрые хореоформные (напоминающие тики) движения туловища, конечностей и мимической мускулатуры, особенно рта (гримасы), языка и век (моргание и зажмуривание). Отмечаются медленные, червеобразные движения (атетоз) и торсионно-деформирующие гиперкинезы с замиранием в вычурных позах	После 2 мес введения замедленные движения, замирание, движение задом наперед	Не наблюдалось	Не наблюдалось

Примечание. * – у крыс отмечали аномальный побочный эффект, который не наблюдался более ни у одного вида животных и человека: после 30 дней введения регистрировали вокализацию в ответ на взятие в руки, агрессивное поведение.

активных лекарственных препаратов, наблюдаемые у карликовых свиней, отсутствуют у грызунов [16, 17].

Согласно руководству по доклиническим исследованиям лекарственных средств, следует использовать рекомендованный для человека способ введения лекарственного средства или ближайшего аналога, который рекомендован для человека [18], а также соответствующий режим дозирования. Для антипсихотических средств предусмотрен режим дозирования методом эскалации доз, т.е. начинают лечение с минимальных терапевтических доз, а затем их увеличивают до достижения стабильного терапевтического эффекта [7].

Было изучено влияние режима дозирования на выживаемость экспериментальных карликовых свиней при использовании доз, превышающих терапевтические (1,5 ВТД и 3 ВТД): режим 1 – стандартный режим (вводимая доза постоянна); режим 2 – метод эскалации доз (начальная доза составила ВТД/3,2 в соответ-

ствии с рекомендациями протокола OECD 425 [19], которую вводили 7 дней; затем вводимую дозу повышали на 1, 3, 5-й день 7-дневного цикла на ВТД/3,2). Условием перехода к следующей дозе являлось отсутствие выраженных токсических эффектов, при этом за токсические эффекты не принимали фармакологическую активность препарата, если общее состояние животных нормализовалось в течение суток. При обнаружении выраженных токсических эффектов (симптомы злокачественного нейролептического синдрома, см. табл. 1) возвращались в дозировании на 1 шаг. Таким образом, была определена максимальная переносимая доза при многократном введении.

Результаты оценки влияния режима дозирования показали, что в режиме 1 выжил 1 из 3 самцов, получавших препарат в дозе 1,5 ВТД в течение 4 дней. Остальные животные (2 самки и 3 самца), получавшие препарат в дозе 1,5 ВТД, и все животные (3 самки

и 3 самца), получавшие препарат в дозе 3 ВТД, погибли на 2–4-й день. В режиме 2 все животные выжили на фоне введения препарата в дозе 3 ВТД. Таким образом, была доказана эффективность метода эскалации доз при изучении антипсихотических средств.

В работе для 3 видов лабораторных животных были использованы дозы, полученные на основании величины ВТД для человека с использованием коэффициентов пересчета доз для каждого вида [12], как рекомендовано Руководством по доклиническим исследованиям лекарственных средств [18]. ВТД для каждого вида животных была рассчитана по формуле: $ВТД_{животного} (мг/кг) = ВТД_{человека} (мг/кг) \cdot \text{межвидовой коэффициент пересчета доз (человек/животное)}$.

Полученные результаты позволили провести анализ величин максимально переносимых доз (МПД), т.е. таких, которые не вызывали недопустимую токсичность и гибель животных, превышающую фоновую – 5% – при многократном введении (табл. 4).

Использование межвидовых коэффициентов пересчета доз существенно меняет исследуемые дозы для крыс и кроликов, но почти не влияет на дозу для карликовых свиней, поскольку для них коэффициент составляет 1,1. Как следует из анализа величин МПД, полученных с использовани-

ем межвидовых коэффициентов пересчета доз, препарат более токсичен для крыс и кроликов. Токсичность возрастает с увеличением коэффициента (см. табл. 4). Этот факт позволил предположить, что использование межвидовых коэффициентов пересчета доз при изучении антипсихотических средств приводит к получению ложной информации о токсичности тестируемых объектов, так как величины МПД, полученные без использования указанных коэффициентов, сопоставимы у различных видов животных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные исследования безопасности атипичного антипсихотического средства на

Таблица 2

ДИНАМИКА ЛЕТАЛЬНОСТИ И КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ИНТОКСИКАЦИИ У КРЫС (в %) ЗА 60 ДНЕЙ ВВЕДЕНИЯ ИССЛЕДУЕМОГО АНТИПСИХОТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА

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

Таблица 3

ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ИНТОКСИКАЦИИ У КАРЛИКОВЫХ СВИНЕЙ (в %) ЗА 60 ДНЕЙ ВВЕДЕНИЯ ИССЛЕДУЕМОГО АНТИПСИХОТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА

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

Примечание. * – симптом исчезал к моменту следующего введения.

Таблица 4

**МАКСИМАЛЬНО ПЕРЕНОСИМЫЕ ДОЗЫ ИЗУЧЕННОГО
АНТИПСИХОТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА ДЛЯ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ЖИВОТНЫХ**

Характеристика дозы	Карликовая свинья	Кролик	Крыса
МПД с использованием межвидовых коэффициентов пересчета доз	3 ВТД _{животного}	0,8 ВТД _{животного}	0,5 ВТД _{животного}
Коэффициент межвидового пересчета [12]	1,1	3,1	6,2
МПД без использования межвидовых коэффициентов пересчета доз	3,3 ВТД _{человека}	2,5 ВТД _{человека}	3,1 ВТД _{человека}

различных видах животных позволило установить, что использование в исследованиях более высокоорганизованных животных (например, карликовых свиней) позволит наиболее полно наблюдать фармакологические и токсические эффекты антипсихотических препаратов. Оптимальным режимом дозирования является метод эскалации доз. Использование межвидовых коэффициентов пересчета доз при изучении антипсихотических средств приводит к получению ложной информации о токсичности тестируемых объектов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. A Roadmap to Key Pharmacologic Principles in Using Antipsychotics. Prim Care Companion J. Clin. Psychiatry., 2007; 9 (6): 444–54.
2. Справочное руководство по психофармакологическим и противосудорожным препаратам, разрешенным к применению в России. Под ред. С.Н. Мосолова. М.: БИНОМ, 2004. (Reference psychopharmacological and antiepileptic drugs permitted for use in Russia/ Edited by S.N. Mosolov. M.: «Publishing house BINOM», 2004) (in Russian)).
3. Basu D., Marudkar M., Khurana H. Abuse of neuroleptic drug by psychiatric patients, 2000; 54 (2): 59–62.
4. Морозов П.В. Арипипразол (абилифай) - новый атипичный антипсихотик. Психиатрия и психофармакотерапия. 2006; 8 (4). (Morozov P.V. Aripiprazole (abilifay) – a new atypical antipsychotic. Psichiatrija i psihofarmakoterapija. 2006; 8 (4)) (in Russian)).
5. Lieberman J.A. Dopamine partial agonists: a new class of antipsychotic. CNS Drugs. 2004; 18 (4): 251–67.
6. Снедков Е.В. Инвега® (палиперидон): методические рекомендации для врачей по использованию препарата при лечении больных шизофренией. Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева, 2008; 4: 41–6. (Snedkov E.V. Invega® (paliperidone): guidelines for physicians on the use of the drug in the treatment of

patients with schizophrenia. *Obzrenie psichiatrii i medicinskoj psihologii*. V.M. Bechtereva. 2008; 4: 41–6) (in Russian)).

7. Психиатрия. Национальное руководство. Под ред. Т.Б. Дмитриевой, В.Н. Краснова, Н.Г. Незнанова, В.Я. Семке, А.С. Тиганова М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. (Psychiatry. National leadership. Edited by Dmitriyev T.B., Krasnova V.N., Neznanova N.G., Semke V.Ya., Tiganova A.S. Moskva: GEOTAR-Media, 2011) (in Russian)).
8. Szarfman A., Tonning J.M., Levine J.G., Doraiswamy P.M. Atypical antipsychotics and pituitary tumors: a pharmacovigilance study. *Pharmacotherapy*, 2006; 26 (6): 748–58.
9. Станков А.Г. Анатомия человека. М. 1959. (Stankov A.G. Human Anatomy. M. 1959) (in Russian)).
10. Ноздрачев А.Д., Поляков Е.Л. Анатомия крысы. СПб.: Лань, 2001; 464. (Nozdraczev A.D., Poljakov E.L. Rat Anatomy. SPb: Publishing house «Lan». 2001; 464 p.) (in Russian)).
11. Ноздрачев А.Д., Поляков Е.Л. Анатомия кролика. СПб: Издательство СПбГУ. 2009; 356. (Nozdraczev A.D., Poljakov E.L. Rabbit Anatomy. SPb: Publishing house SPbGU. 2009; 356 p.) (in Russian)).
12. Guidance for Industry. Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. *Pharmacology and Toxicology*, 2005; 30.
13. Frank I. Tarazi et al. Long-term effects of JL 13, a potential atypical antipsychotic, on rat dopamine and serotonin receptor subtypes. *Journal of Neuroscience Research*, 2006; 84: 675–82.
14. Van der Staay F.J., Pouzet B., Mahieu M., Nordquist R.E., Schuurman T. The d-amphetamine-treated Göttingen miniature pig: an animal model for assessing behavioral effects of antipsychotics. *Psychopharmacology (Berl.)*, 2009; 206 (4): 715–29.
15. Minuzzi L., Olsen A.K., Bender D., Arnfred S., Grant R., Danielsen E.H., Cumming P. Quantitative autoradiography of ligands for dopamine receptors and transporters in brain of Göttingen minipig: comparison with results in vivo. , 2006; 15. 59(4): 211–9.
16. Elman I., Borsook D., Lukas S.E. Food intake and reward mechanisms in patients with schizophrenia: implications for metabolic disturbances and treatment with second-generation antipsychotic agents. *Neuropsychopharmacology*, 2006; 31: 2091–20.
17. Haddad P.M., Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs*, 2004; 64: 2291–314.
18. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч.1. М.: Гриф и К; 2012. (Guidelines for conducting pre-clinical trials of medicinal products. Part one. – M.: Griff K; 2012) (in Russian)).
19. OECD (2008) Guideline for testing of chemicals. Acute Oral Toxicity, Up-and-Down-Procedure (UDP), № 425.

Поступила 24 января 2017 г.

FEATURES OF AN INVESTIGATION OF THE GENERAL TOXIC PROPERTIES OF ANTIPSYCHOTICS

O.I. Avdeeva, PhD; M.N. Makarova, MD; V.G. Makarov, MD

IPHARMACY HOUSE Research-and-Production Association; 245, Kuzmolovsky Settlement, Leningrad Region 188663, Russian Federation

SUMMARY

Introduction. Unlike many organs and systems, the brain of humans and animals varies considerably. These features should be taken into account in the preclinical study of antipsychotic drugs.

Objective: to comparatively investigate the toxicity of the atypical neuroleptic agent Clozapine repeatedly used in 3 laboratory animal species (rats, rabbits, and miniature pigs) and to assess different dosing regimens of the tested object.

Material and methods. The biological models included outbred rats, New Zealand rabbits, and miniature pigs. The following doses of the neuroleptic were investigated: 0.5, 1, and 2.5 (maximum therapeutic dose, MTD) mg/kg for rats, 0.8, 1.6, and 3.2 (MTD) mg/kg for rabbits and 1.5 and 3 (MTD) mg/kg for miniature pigs. The doses were calculated based on the human MTD, by using the interspecies scaling factors for human/animal dose conversion.

Results. A complete picture of the effects of antipsychotics was observed in more highly organized animals (miniature pigs). The rats showed a paradoxical reaction to antipsychotics, which was probably associated with a rapid increase in the density of dopamine receptors. The optimum dosing regimen, a dose escalation method, was established in preclinical studies. The use of interspecies scaling factors for dose conversion in the study of antipsychotics provides false information on the toxicity of the tested objects.

Conclusion. The miniature pigs are the optimal biological object for the preclinical studies of antipsychotics; the dose escalation method is optimal for a dosing regimen.

Key words: antipsychotics, general toxicity, miniature pigs, rabbits, rats.