

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ И ОПАСНОСТИ КВЕТИАПИНА ФУМАРАТА

М.И. Голубева¹, М.В. Бидевкина², И.А. Бобринева¹,
И.Н. Разумная¹, Э.А. Федорова¹, А.Ю. Савченко³,
Г.В. Раменская⁴, И.А. Пожарнов⁵

¹АО «Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ» (АО «ВНЦ БАВ»), 142450, г. Старая Купавна Московской области, Российская Федерация

²ФБУН «Научно-исследовательский институт дезинфектологии Роспотребнадзора, 117246, Москва, Российская Федерация

³ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России», 143442, Московская область, Российская Федерация

⁴ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

⁵ООО «АстраЗенека Индастриз», 249006, Калужская область, Боровский район, деревня Добрино, Российская Федерация

Кветиапин – психотропный лекарственный препарат, производное дибензотиазепина, представитель класса нейролептиков (антипсихотические препараты) новой подгруппы – атипичных антипсихотических препаратов («антипсихотики второго поколения»). Кветиапина фумарат относится к 3 классу опасности по величине DL_{50} при введении в желудок по ГОСТ 12.1.007-76: DL_{50} для мышей и крыс находится в диапазоне 1380-1680 мг/кг, оказывает местное раздражающее действие: выраженное – на слизистую оболочку глаз и умеренно выраженное – на кожу. Признаков кожно-резорбтивного и кумулятивного действия кветиапина фумарата не выявлено. При ингаляции аэрозоль кветиапина фумарата оказывает на крыс общетоксическое и раздражающее действие. Порог острого ингаляционного действия кветиапина фумарата установлен на уровне 6,2 мг/м³ по общетоксическому действию (влияние на количественный состав периферической крови и сердечно-сосудистую систему) и раздражающему влиянию на слизистые оболочки верхних дыхательных путей. Для кветиапина фумарата рекомендован к утверждению ОБУВ в воздухе рабочей зоны – 0,2⁺ мг/м³ (аэрозоль, «требуется специальная защита кожи и глаз»). ОБУВ кветиапина фумарата в атмосферном воздухе городских и сельских поселений 0,002 мг/м³.

Ключевые слова: кветиапина фумарат, токсичность, раздражающее действие, лабораторные животные, гигиеническое нормирование.

Цит: М.И. Голубева, М.В. Бидевкина, И.А. Бобринева, И.Н. Разумная, Э.А. Федорова, А.Ю. Савченко, Г.В. Раменская, И.А. Пожарнов. Экспериментальное изучение токсичности и опасности кветиапина фумарата. Токсикологический вестник. 2020; 6:54-58

Введение. Кветиапин – психотропный лекарственный препарат, представитель класса нейролептиков новой подгруппы – атипичных антипсихотических препаратов («антипсихотики

второго поколения»), которые обладают более широким спектром фармакологической активности (антипсихотическое, седативное, активирующее, антидепрессивное действие и др.), большей

Голубева Маргарита Ивановна (Golubeva Margarita Ivanovna), кандидат биологических наук, заведующая лабораторией профилактической токсикологии и гигиены АО «ВНЦ БАВ», golubevamargo@mail.ru

Бидевкина Марина Васильевна (Bidevkina Marina Vasil'evna), доктор медицинских наук, заведующая лабораторией токсикологии дезинфекционных средств ФБУН НИИ Дезинфектологии Роспотребнадзора, bidevkinamv@niid.ru

Бобринева Ирина Алексеевна (Bobrineva Irina Alekseevna), ведущий научный сотрудник лаборатории профилактической токсикологии и гигиены АО «ВНЦ БАВ», irina955@mail.ru

Разумная Ирина Николаевна (Razumnaja Irina Nikolaevna), старший научный сотрудник лаборатории профилактической токсикологии и гигиены АО «ВНЦ БАВ», irina.r.3@mail.ru

Федорова Эмма Алексеевна (Fedorova Emma Alexeevna), старший научный сотрудник лаборатории профилактической токсикологии и гигиены АО «ВНЦ БАВ», emfed@mail.ru

Савченко Алла Юрьевна (Savchenko Alla Jur'evna), ведущий научный сотрудник ФГБУН НЦБМТ ФМБА России, alursav@mail.ru

Раменская Галина Владиславовна (Ramenskaya Galina Vladislavovna), доктор фармацевтических наук, профессор, директор Института фармации ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ramenskaia@mail.ru

Пожарнов Игорь Анатольевич (Pozharnov Igor Anatol'evich), руководитель проекта гигиенического нормирования ООО «АстраЗенека Индастриз», деревня Добрино, Боровский район Калужской обл., pozhamov@mail.ru

клинической эффективностью и безопасностью. Применяется при лечении острых и хронических психозов, включая шизофрению; маниакальных и депрессивных эпизодов в рамках биполярного расстройства; органических психотических расстройств [1-3].

Лекарственные препараты первого поколения (типичные нейролептики) при длительном применении могут провоцировать тяжелые неврологические побочные эффекты (депрессия, нарушение памяти, снижение внимания, когнитивных способностей и др.) [2]. Важнейшим преимуществом атипичных нейролептиков является минимальная выраженность неврологических осложнений. Кветиапин рассматривается в этом плане как наиболее безопасный препарат [1].

Обладая лучшей переносимостью, чем традиционные антипсихотики, и столь же эффективно купируя психозы, атипичные нейролептики, тем не менее, чаще способны индуцировать метаболические нарушения, приводящие к возникновению ожирения, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний [4]. При клиническом применении кветиапина наблюдаются неврологические, сердечно-сосудистые, нейроэндокринные осложнения, нарушения метаболизма, системы крови [1].

Кветиапин назначают внутрь 2 раза в сутки, независимо от приема пищи. Минимальная суточная терапевтическая доза (МСТД) – 0,025 г; высшая суточная терапевтическая доза (ВСТД) – 0,75 г. При передозировке наблюдается чрезмерная седация, сонливость, тахикардия, снижение артериального давления. Лечение симптоматическое (поддержание функции дыхания, сердечно-сосудистой системы, оксигенация и вентиляция легких), специфических антидотов нет.

Мутагенная активность кветиапина изучена в батарее тестов *in vitro* (бактериальный, овариальные клетки китайского хомячка, хромосомные aberrации лимфоцитов человека) и *in vivo* (микроядерный тест). Показано, что кветиапин вызывал увеличение мутаций только в одном из бактериальных тестов *in vitro* с метаболической активацией. В экспериментальных исследованиях при внутрижелудочном введении кветиапина в дозах, превышающих ВСТД для животных (при пересчете с учетом межвидового коэффициента пересчета), выявлено неблагоприятное воздействие на репродуктивную функцию (крысы Спрейг-Доули, дозы 10, 50 и 150 мг/кг), на развитие плода (в период органогенеза, крысы Вистар и кролики Dutch Belted, дозы 50-200 мг/кг), а также канцерогенное действие (в течение 2 лет, крысы, дозы 25-250 мг/кг и мыши, дозы 20-750 мг/кг) [5]. Неопластические изменения у грызунов (увеличение количества фолликулярных аденом щитовидной железы и аденокарцином молочных

желез) отражают влияние кветиапина на нейроэндокринную функцию головного мозга у грызунов.

Настоящее исследование проведено с целью разработки гигиенических нормативов (ОБУВ) активной субстанции препарата Кветиапин – кветиапина фумарата в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе городских и сельских поселений.

Материалы и методы исследования. Международное непатентованное наименование (МНН): Кветиапин (Quetiapine), производится в виде соли фумарата (гемифумарат) – кветиапина фумарат (2:1). Синонимы: Кветиакс, Сероквель.

Химическое название по IUPAC: 2-[2-(4-дibenzo[b,f][1,4]тиазепин-11-ил-1-пиперазинил)этокси]этанола фумарат (2:1). Химический класс: производное дибензотиазепина.

На рисунке 1 приведена структурная формула кветиапина фумарата.

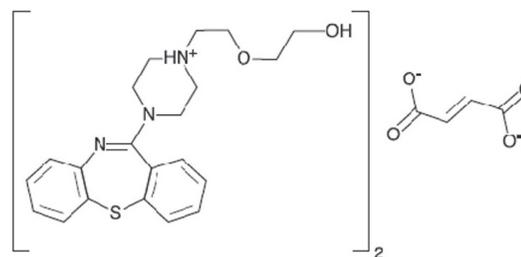


Рис. 1. Структурная формула кветиапина фумарата.

CAS: 111974-72-2. Брутто-формула: $(C_{21}H_{25}N_3O_2S)_2 \cdot C_4H_4O_4$. М. м.: 883,1. Т.пл.: 172-174 °С. Агрегатное состояние: белый кристаллический порошок.

Экспериментальные исследования проведены в соответствии с действующими нормативно-методическими документами. Исследование проведено на 150 белых беспородных крысах, 80 белых беспородных мышах, 6 кроликах породы «Советская шиншилла». Статистические группы крыс и мышей состояли из 6-10 особей.

Средние смертельные дозы рассчитывали методом пробит-анализа в модификации В.Б. Прозоровского. Местное раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки глаза изучали на кроликах. Кожно-резорбтивное действие препарата оценивали на мышах «пробирочным методом»; кумулятивные свойства изучали на мышах методом Лима и соавт.

Исследование острого ингаляционного воздействия (4 часа) проводили на крысах динамическим способом в затравочных камерах объемом 200 литров. У крыс оценивали физиологические, гематологические и биохимические показатели. Для оценки терморегуляции измеряли ректальную температуру, для оценки состояния сердеч-

но-сосудистой системы – частоту сердечных сокращений (ЧСС) и артериальное давление (АД, систолическое и диастолическое). Состояние нервной системы оценивали по изменению поведенческих реакций в тестах «открытого поля» и «темной камеры с отверстиями» (ТКСО), порога нервно-мышечной возбудимости (СПП, по методу С.В. Сперанского). Функцию дыхательной системы оценивали с помощью регистрации частоты дыхания (ЧД) и оценки раздражающего действия на слизистые оболочки верхних дыхательных путей и легких по количественному и качественному составу лаважа легких и носоглотки методом Г.С. Комовникова. Для оценки функционального состояния печени в сыворотке крови измеряли активность ферментов аминотрансфераз (аланиновой – АЛТ и аспарагиновой – АСТ), щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы и холинэстеразы. Функцию почек оценивали по уровню диуреза, содержанию в моче общего белка, мочевины и хлоридов, кроме того, определяли содержание мочевины в сыворотке крови крыс.

Оценку достоверности различия данных подопытной и контрольной групп животных проводили по критерию Стьюдента, руководствуясь 5% ($p < 0,05$) уровнем значимости с учетом числа животных, используемых в каждом опыте.

Результаты и обсуждение. Кветиапина фумарат относится к 3 классу опасности по величине DL_{50} при введении в желудок по ГОСТ 12.1.007-76: для мышей самцов 1375 (988 * 1913) мг/кг, для мышей самок 1678 (1058 * 2415) мг/кг, для крыс самцов 1544 (1128 * 2113). По величине DL_{50} при введении в брюшную полость мышам самцам (305 (231 * 402) мг/кг) кветиапина фумарат малотоксичен (4 класс токсичности по классификации К.К. Сидорова). У животных, независимо от дозы и пути введения, сразу после введения наблюдали выраженные клинические признаки отравления: снижение двигательной активности, слабость, нарушение координации движения, парез задних конечностей, сгорбленность, боковое положение, птоз, тяжелое затрудненное дыхание; через 1-1,5 часа – клонико-тонические судороги, эффект Штраубе. На следующий день после введения у оставшихся в живых животных клинические признаки отравления были выражены в меньшей степени, на третий день состояние животных было близко к норме. Гибель животных отмечали в течение первых трех суток.

Кветиапина фумарат оказывал выраженное местное раздражающее действие на слизистые оболочки глаза кроликов. В 1-й день аппликации у всех кроликов наблюдали слезотечение (1 балл), отек век (1 балл), на следующий день – гиперемия слизистой, усиление гнойных выделений (до 3 баллов) и птоз (3-4 балла). В дальнейшем признаки раздражения слизистой сохра-

нялись, кроме того у одного кролика отмечали помутнение роговицы и «облысение» кожи вокруг глаза. Постепенное восстановление слизистой глаза с сохранением слабого помутнения роговицы в нижней части отмечали к концу первой недели наблюдения; полное восстановление состояния слизистой глаз кроликов наблюдали через 20 дней. Максимальный средний балл выраженности раздражающего действия – 7.

Аппликации препарата на кожные покровы кроликов в первые 2 дня не вызывали существенных изменений. На 3-й день у кроликов наблюдали слабую гиперемию кожи (1-2 балла), сохраняющуюся до конца периода нанесения. После 10-й аппликации у кроликов отмечали слабую пигментацию кожи, сохранявшуюся до 7-8 дня восстановительного периода. Препарат можно отнести к веществам, обладающим умеренно раздражающим действием по классификации МУ 2196–80 (2 класс опасности).

Признаков кожно-резорбтивного действия кветиапина фумарата не выявлено. K_{cum} 8,5 свидетельствует о низкой способности вещества к кумуляции в организме.

Для определения $Limac$ аэрозоля кветиапина фумарата были испытаны 3 концентрации: $20,4 \pm 1,3$ мг/м³; $6,2 \pm 1,4$ мг/м³ и $1,8 \pm 0,6$ мг/м³. При ингаляции в концентрации 20,4 мг/м³ отмечено влияние кветиапина фумарата на функциональное состояние дыхательной, нервной, сердечно-сосудистой систем и состав периферической крови крыс. Отмечали снижение ЧД (опыт: $117,4 \pm 5,0$; контроль $130,1 \pm 3,0$ дых/мин; $p < 0,05$) и признаки раздражающего действия на слизистые оболочки органов дыхания: увеличение общего количества клеток в лаваже легких и носоглотки, а также изменение количества нейтрофилов и эпителиальных клеток в смывах из верхних дыхательных путей (таблица 1). Препарат вызывал повышение ректальной температуры (опыт: $39,4 \pm 0,3$; контроль: $38,3 \pm 0,4$ оС; $p < 0,05$) и СПП (опыт: $5,98 \pm 0,24$; контроль: $4,97 \pm 0,32$ усл. ед.; $p < 0,05$). Изменений поведенческих реакций в тестах «открытое поле» и ТКСО не отмечено. При изучении сердечно-сосудистой системы у подопытных крыс наблюдали значительное увеличение ЧСС – до 530 ± 36 при 345 ± 28 сокращений в минуту в контроле ($p < 0,05$), при этом АД не изменялось.

Анализ состава периферической крови показал снижение количества эритроцитов (опыт: $6,29 \pm 0,25$; контроль: $7,22 \pm 0,26 \cdot 10^{12}/л$; $p < 0,05$). Отклонений от контроля содержания гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов, а также показателей скорости свертывания крови подопытных крыс не отмечали. Показатели функционального состояния печени и почек не отличались от уровня контроля.

Таблица

Клеточный состав лаважа носоглотки и легких после однократной ингаляции аэрозоля кветиапина фумарата в различных концентрациях

Показатели	Группы	Концентрация, мг/м ³		
		20,4	6,2	1,8
НОСОГЛОТКА				
Лимфоциты, на 100 клеток	Опыт	8,8 ± 1,2	9,2 ± 1,9	25,6 ± 5,1
	Контроль	14,5 ± 3,5	15,3 ± 3,5	23,7 ± 4,8
Нейтрофилы, на 100 клеток	Опыт	36,5 ± 5,4*	39,2 ± 3,2*	42,2 ± 7,4
	Контроль	53,0 ± 6,4	59,2 ± 5,5	49,1 ± 6,3
Эпителиальные клетки, на 100 клеток	Опыт	55,3 ± 7,6*	51,8 ± 5,8*	32,6 ± 3,8
	Контроль	32,0 ± 5,3	26,0 ± 3,4	27,4 ± 4,5
Общее количество клеток, 10 ⁹ /л	Опыт	850 ± 80*	510 ± 130	560 ± 95
	Контроль	480 ± 60	440 ± 80	430 ± 70
ЛЕГКИЕ				
Лимфоциты, на 100 клеток	Опыт	21,2 ± 3,8	17,5 ± 2,4	25,7 ± 3,9
	Контроль	22,3 ± 4,0	24,2 ± 1,5	21,8 ± 5,8
Нейтрофилы, на 100 клеток	Опыт	23,0 ± 6,4	36,5 ± 6,1	35,2 ± 5,8
	Контроль	24,7 ± 6,0	31,4 ± 5,2	32,1 ± 6,2
Макрофаги, на 100 клеток	Опыт	23,6 ± 7,2	25,1 ± 7,2	20,1 ± 7,6
	Контроль	32,0 ± 4,7	23,3 ± 6,4	25,2 ± 6,3
Эпителиальные клетки, на 100 клеток	Опыт	32,5 ± 3,6	20,8 ± 1,9	19,2 ± 1,8
	Контроль	21,0 ± 2,2	21,3 ± 2,3	20,9 ± 2,1
Общее количество клеток, 10 ⁹ /л	Опыт	1560 ± 380*	1340 ± 220	850 ± 140
	Контроль	660 ± 80	1050 ± 270	790 ± 120

* p < 0,05

Отмеченные изменения функциональных показателей при воздействии кветиапина фумарата согласуются с литературными данными о побочных эффектах препарата, наблюдаемых в клинике [1, 5].

После ингаляции аэрозоля кветиапина фумарата в концентрации на уровне 6,2 мг/м³ имело место изменение клеточного состава лаважа верхних дыхательных путей, которое характеризовалось увеличением количества эпителиальных клеток и снижением – нейтрофилов (табл.). Кроме того, у подопытных крыс отмечено увеличение ЧСС (опыт: 390 ± 17; контроль: 340 ± 15 сокращений в минуту; p < 0,05) и снижение количества эритроцитов в периферической крови (опыт: 6,63 ± 0,24; контроль: 7,69 ± 0,34 · 10¹²/л; p < 0,05).

Ингаляция кветиапина фумарата в концентрации на уровне 1,8 мг/м³ не вызывала изменений изученных показателей состояния животных.

Таким образом, Лимас кветиапина фумарата близок к уровню 6,2 мг/м³ по общетоксическому действию и по раздражающему влиянию на слизистые оболочки верхних дыхательных путей.

Заключение. Полученные данные позволяют заключить, что кветиапина фумарат является веществом, обладающим неспецифическим раздражающим действием на организм (Zig = 1). Прогноз безопасного уровня кветиапина фумарата в воздухе рабочей зоны проводили с учетом Лимас (6,2 мг/м³), а также МСТД (0,025 г) и ВСТД (0,75 г).

Рекомендуемый ОБУВ аэрозоля кветиапина фумарата в воздухе рабочей зоны 0,2+ мг/м³ (требуется специальная защита кожи глаз). Метод определения в воздухе – спектрофотометрический, диапазон измеряемых концентраций 0,1-0,7 мг/м³. ОБУВ аэрозоля кветиапина фумарата в атмосферном воздухе городских и сельских поселений 0,002 мг/м³ (Изменения в перечень ОБУВ ГН 2.1.6.2309-07, утв. 21.10.2016 г. № 162).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бурчинский С.Г. Проблема безопасности в стратегии фармакотерапии атипичными нейролептиками. *Нейро News: психоневрология и нейропсихиатрия*. 2010; 5 (24). Available at: <https://neuronews.com.ua/ru/issue-article-337/Problema-bezopasnosti-v-strategii-farmakoterapii-atipichnymi-neyroleptikami#gsc.tab=0>. Дата

обращения 08.08.2019.
2. Максимов В.И. Кветиапин и его место в лечении различных заболеваний среди атипичных апсихотиков. Современная терапия психических расстройств. 2009, (2): 24-30.
3. Давыдов А.Т., Петрова Н.Н., Агисhev В.Г. Роль и место атипичных антипсихотических препаратов в психиатрической

практике (современное состояние проблемы). *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2005, 4 (1): 38-48.
4. Мазо Г.Э., Иванов М.В., Чомский А.Н., Лукманова К.А. Риск развития метаболических нарушений у больных шизофренией при применении атипичных антипсихотиков (обзор данных

литературы). Современная терапия психических расстройств. 2008, (1): 15-19.
5. <http://www.scribd.com/doc/3553710/SEROQUEL-quetiapine-fumarate-Product-Monograph-for-Canada>. Date of Revision: May 21 2008. Дата обращения 08.08.2019.

REFERENCES

1. Burchinsky S.G. Problem of safety in the strategy of pharmacotherapy with atypical neuroleptics. *Neuro News: Psychoneurology and neuropsychiatry*. 2010; 5 (24). Available at: <https://neuronews.com.ua/ru/issue-article-337/Problema-bezopasnosti-v-strategii-farmakoterapii-atipichnymi-neyroleptikami#gsc.tab=0>. Date of access

08.08.2019 (in Russian).
2. Maksimov V.I. Quetiapine and its place in the treatment of various diseases among the atypical psicoticos. *Modern therapy of mental disorders*. 2009, (2): 24-30 (in Russian).
3. Davydov A.T., Petrova N.N., Agishev V.G. Role and place of atypical antipsychotic drugs in psychiatric practice (current

state of the problem). *Reviews of clinical pharmacology and drug therapy*. 2005, 4 (1): 38-48 (in Russian).
4. Mazo G.E., Ivanov M.V., Chomsky A.N., Lukmanova K.A. Risk of metabolic disorders in patients with schizophrenia when using atypical antipsychotics (review of literature data). *Modern therapy of mental disorders*. 2008, (1): 15-19 (in

Russian).
5. <http://www.scribd.com/doc/3553710/SEROQUEL-quetiapine-fumarate-Product-Monograph-for-Canada>. Date of Revision: May 21 2008. Date of access 08.08.2019 (in Russian).

M.I. Golubeva¹, M.V. Bidevkina², I.A. Bobrineva¹, I.N. Razumnaya¹, E.A. Fedorova¹, A.Yu. Savchenko³, G.V. Ramenskaya⁴, I.A. Pozharnov⁵

EXPERIMENTAL STUDY OF THE TOXICITY AND HAZARD OF QUETIAPINE FUMARATE

¹All-Union Scientific Center for the Safety of Biologically Active Substances, 142450, Staraya Kupavna, Moscow region, Russian Federation

²Scientific Research Institute of Disinfectology of Rospotrebnadzor, 117246, Moscow, Russian Federation

³Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical Biological Agency, 143442, Moscow region, Russian Federation

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, RF Ministry of Health, 119991, Moscow, Russian Federation

⁵AstraZeneca Industries LLC, 249006, Kaluga region, Borovsky district, Dobrino village, Russian Federation

Quetiapine is a psychotropic drug, a dibenzothiazepine derivative and a representative of the class of neuroleptics (antipsychotic drugs) of a new subgroup – atypical antipsychotic drugs («second-generation antipsychotics»). Quetiapine fumarate belongs to the 3rd hazard class in terms of DL₅₀ when administered in the stomach according to GOST 12.1.007-76 (DL₅₀ 1380-1680 mg/kg, mice and rats), has a local irritant effect: pronounced - on the mucous membrane of the eyes and moderately pronounced - on the skin. There are no signs of skin resorptive or cumulative effects of quetiapine fumarate. When inhaled, an aerosol of quetiapine fumarate has a general toxic and irritating effect in rats. The threshold of acute inhalation action of quetiapine fumarate is set at 6,2 mg/m³ for general toxic effect (effect on the quantitative composition of peripheral blood and the cardiovascular system) and irritating effect on the mucous membranes of the upper respiratory tract. For quetiapine fumarate, the tentative safe exposure level in the air of the working area is recommended at 0,2 mg/m³, aerosol, with «+» - special protection of the skin and eyes is required. The tentative safe exposure level in the atmospheric air of urban and rural settlements is 0,002 mg/m³.

Keywords: quetiapine fumarate, toxicity, irritant effect, laboratory animals, hygienic rationing.

Quote: M.I. Golubeva, M.V. Bidevkina, I.A. Bobrineva, I.N. Razumnaya, E.A. Fedorova, A.Yu. Savchenko, G.V. Ramenskaya, I.A. Pozharnov. Experimental study of the toxicity and hazard of quetiapine fumarate. *Toxicological Review*. 2020; 6:54-58

Материал поступил в редакцию 13.08.2019 г.

