
ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

М. В. Великопольская, А. М. Никитина, Е. А. Сучков, Л. А. Смирнова

Волгоградский государственный медицинский университет,
лаборатория фармакологической кинетики

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРОИЗВОДНЫХ ГАМК, РАЗРАБОТАННЫХ В ВОЛГГМУ

УДК 615.015

В работе обобщены данные о механизмах действия, фармакодинамике и фармакокинетики новых лекарственных веществ и уже применяющихся в медицинской практике.

Ключевые слова: производные ГАМК, фармакокинетика и фармакодинамика.

M. V. Velikopolskaya, A. M. Nikitina, E. A. Suchkov, L. A. Smirnova

PHARMACOKINETIC AND PHARMACODYNAMIC PROPERTIES OF DRUGS, GABA DERIVATIVES DEVELOPED IN VOLGSMU

These works presents generalized information on the mechanisms of action, pharmacodynamics and pharmacokinetics of new medicinal substances which have already been used in medical practice.

Key words: GABA derivatives, pharmacodynamics and pharmacokinetics.

На кафедре фармакологии и биофармации ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета на протяжении многих лет ведется поиск среди производных нейроактивных аминокислот новых лекарственных препаратов с кардио-, церебро- и эндотелиопротекторной активностью. Сотрудники кафедры являются разработчиками оригинального российского препарата «Карфедон», выпускаемого под торговым названием «Фенотропил». Завершены доклинические испытания трех оригинальных веществ с ноотропным и антидепрессантным – нейроглютам, кардио- и церебропротекторным действием – цитрокард, эндотелиотропной активностью – салифен.

γ -Аминомасляная кислота (ГАМК) – важнейший тормозной нейромедиатор центральной и периферической нервной системы. В организме образуется из глутаминовой кислоты, проходя стадии декарбоксилирования и переаминирования в глутамат и янтарный полуальдегид. ГАМК вызывает гиперполяризацию постсинаптической мембраны, в результате чего снижается нейрональная активность целевой клетки. ГАМК-ергическая система принимает участие в формировании эмоционального поведения, обработке информации, формировании осцилляторной активности и др. В развивающемся

мозге она обеспечивает возбуждающие процессы, что принципиально важно для развития нервной системы [1].

ГАМК действует на две основные группы рецепторов – ионотропные ГАМКА/ГАМКС и метаботропные ГАМКВ. ГАМКА состоят из нескольких субъединиц, сгруппированных в семь классов: α , β , γ , δ , ϵ , π и σ . Комбинации этих субъединиц дают множество изоформ рецепторов, обладающих разной специфичностью и кинетикой активации [8].

Существует различные формы ГАМК-ергического торможения. В зависимости от того, какая клетка (возбуждающая или тормозная) подвергается торможению, результатом станет либо повышение, либо снижение возбудимости группы нейронов [6]. Также имеет значение расположение ГАМК-ергических синапсов постсинаптической клетки [7].

В медицинской практике широко используются лекарственные средства производные ГАМК. Наиболее известным препаратом является фенибут. Данное лекарственное средство непосредственно воздействует на ГАМК-ергические рецепторы, облегчая передачу нервных импульсов в ЦНС и тем самым, улучшая функциональное состояние мозга за счет нормализации метаболизма тканей и влияния на мозговое

кровообращение. Оказывает также транквилизирующее, психостимулирующее, антиагрегантное и антиоксидантное действие. Препарат малотоксичен. Фенибут обладает высоким уровнем абсорбции, хорошо проникает во все ткани организма, в том числе и через ГЭБ, равномерно распределяясь в печени и почках. Метаболизируется в печени – 80–95 %, метаболиты фармакологически не активны. Около 5 % выводится почками в неизменном виде, частично с желчью [2].

Также хорошо известен ноотропный препарат «Аминалон», фармакологическое действие которого заключается в восстановлении процессов метаболизма в головном мозге. Повышает продуктивность мышления, улучшает память, благоприятно влияет на восстановление движений и речи после нарушения мозгового кровообращения. Обладает легким гипотензивным действием, снижает исходно повышенное артериальное давление и выраженность обусловленных гипертензией симптомов (головокружение, бессонница). Характеризуется быстрой и достаточно полной абсорбцией. $T_{\text{сmax}}$ – 60 мин, затем концентрация быстро снижается, через 24 ч в плазме не определяется [2].

Еще одним распространенным препаратом является пикамилон, способный улучшать мозговую кровоток, уменьшая сосудистое противодействие. Среди фармакологических эффектов выделяют антигипоксическое, антиоксидантное и антиагрегантное действие. Кроме вышеуказанного, восстанавливает физическую и умственную трудоспособность при переутомлении, уменьшает подавляющее влияние этанола на центральную нервную систему, имеет психостимулирующий эффект. Легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Биодоступность пикамилона составляет от 50 до 88 %. В организме человека указанный препарат распределяется в головном мозге, почках, мышцах и жировой ткани. Практически не метаболизируется и выводится в неизменном состоянии с мочой (период полувыведения – 0,51 час) [2].

К группе ноотропных лекарственных средств относится пантогам, оказывающий стимулирующее действие на ЦНС на фоне церебральной недостаточности экзогенно-органического генеза. Механизм действия обусловлен прямым влиянием на ГАМКБ – рецептор-канальный комплекс. Пантогам повышает устойчивость мозга к гипоксии и воздействию токсических веществ, стимулирует анаболические процессы в нейронах, уменьшает моторную возбудимость, улучшает умственную и физическую работоспособность. Стимулирует метаболизм ГАМК при хронической алкогольной интоксикации и после отмены этанола. Пантогам быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, проникает через гематоэнцефалический барьер. Наибольшие концентрации создаются в печени, почках, в стенке желудка и коже. Препарат не метаболизируется и выводится в неизменном виде в течение 48 часов: 67,5 % от принятой дозы экскретируется почками, 28,5 % выводится с фекалиями [2].

В Волгоградском государственном медицинском университете на стадии доклинических испытаний находится несколько новых лекарственных веществ, производных гамма-аминомасляной кислоты: фенибут, РГПУ-135 (глутарон), РГПУ-147 (цитрат фенибута), РГПУ-189 (композиция фенибута с салициловой кислотой, салифен).

Фенибут – γ -амино- β -фенил масляной кислоты гидрохлорид, по химической структуре фенибут можно рассматривать как фенильное производное ГАМК, а также как производное фенилэтиламина. Фенибут обладает ноотропным, анксиолитическим и седативным действием.

Цитрокард – цитрат 4-амино-3-фенилбутановой кислоты. Цитрокард обладает ноотропной, антидепрессантной активностью, оказывает кардипротекторное, анальгетическое и активирующую деятельность действие, стимулирует работоспособность.

В НИИ фармакологии ВолгГМУ было проведено сравнительное исследование фармакокинетических свойств фенибута и цитрокарда в дозе 50 мг/кг.

Фенибут имеет наибольшую тропность к легким, селезенке и органам элиминации – печени и почкам. Невысокие количества вещества определяются в жировой ткани что, по-видимому, определяется его низкой липофильностью. В меньшей степени фенибут содержится в сердце, мышечной ткани и головном мозге, при этом концентрации препарата в них значительно ниже концентрации в плазме крови.

При изучении экскреции препарата было выявлено, что фенибут определяется в моче в течение 48 часов исследования. При этом более 90 % экскретируемого соединения выделяется в первые 24 часа после введения. Почечный клиренс составляет 0,061 л/ч, внепочечный – 0,37 л/ч. При исследовании экскреции фенибута с содержимым кишечника было обнаружено, что максимальное выделение препарата происходит в первые 24 часа исследования. Соединение определяется до 48-го часа. Суммарная экскреция неизменной субстанции более чем в 200 раз ниже таковой в моче.

В распределении цитрокарда прослеживается значительная неоднородность. Соединение имеет наибольшую тропность к органам с высокой степенью васкуляризации – легким, селезенке, сердцу, и органам элиминации – печени и почкам. Аналогично распределяется цитрокард и в мышечной ткани, имеющей небольшой уровень кровотока. В меньшей степени он содержится в головном мозге. Наименьшие количества определяются в жировой ткани. Невысокая проницаемость для цитрокарда гематоэнцефалического барьера, скорее всего, обусловлена его низкой липофильностью, что подтверждается его низкими концентрациями в сальнике.

Цитрокард определяется в моче в течение 48 часов исследования. При этом около 90 % экскретируемого соединения выделяется в первые 24 часа после введения. Почечный клиренс составляет 0,047 л/ч, внепочечный – 0,33 л/ч,

то есть превышает реальный в 7 раз. Суммарная экскреция неизменной субстанции, выведенной через кишечник, фактически в тысячу раз ниже таковой в моче [10].

По результатам исследования, можно сделать вывод о более высоком значении биодоступности цитрокарда по сравнению с фенибутом, так как данное значение у него выше приблизительно в 1,5 раза.

В скрининговых исследованиях, направленных на выявление психотропного действия новых солей и композиций фенибута с органическими кислотами, было выявлено следующее: цитрокард и, в меньшей степени, фенибут и салифен, проявили ноотропные свойства. В тестах принудительного плавания фенибут, цитрокард и салифен оказывали сопоставимый умеренный антидепрессантный эффект. Данные соединения уменьшают выраженность поведенческого дефицита. Эмоциональных, когнитивных, морфосоматических нарушений, вызванных острым иммобилизационно-болевым стрессом. Наиболее выраженное стрессопротекторное действие отмечено у салифена. Салифен и, в меньшей степени, фенибут и цитрокард проявляют анальгетический эффект, что выражается в способности повышать порог болевой чувствительности у животных при электроболевым и термическом раздражении. Цитрокард, салифен и, в меньшей степени, фенибут проявляют активирующее действие и повышают физическую работоспособность животных при форсированных физических нагрузках динамического и статического характера [3].

Среди исследованных 89 линейных и циклических производных ГАМК, замещенных по углероду, амино- и карбоксильной группе, полифункциональнозамещенных, а также среди солей и композиций, полученных на основе производных ГАМК, выявлены вещества с выраженной противоишемической активностью – цитрокард (цитрат фенибута) и соединение РГПУ-195 (4-амино-3-(пиридил-3)-бутановой кислоты дигидрохлорид) обладающие способностью улучшать ФСОИ миокарда при ОНВЛКА у животных.

Цитрокард ограничивает размеры зоны некроза в условиях 7-дневного экспериментального инфаркта миокарда на 51,6 %, тогда как препараты сравнения верапамил – на 36,3 % и обзидан – на 22,2 %, соответственно, и повышает инотропные резервы ишемизированного сердца животных.

Морфофункциональная оценка состояния миокарда алкоголизированных и стрессированных животных показала, что цитрокард, в большей степени, и соединение РГПУ-195 обладают кардиопротекторным действием: уменьшают степень дегенеративных изменений кардиомиоцитов и нарушения коронарного кровообращения, способствуют сохранению инотропных резервов сердца и повышению толерантности к физической нагрузке.

Цитрокард оказывает центральное симпатингибирующее и антистрессорное действие, что,

очевидно, обусловлено, в большей степени, активацией ГАМК_A- и, в меньшей степени, ГАМК_B-рецепторов.

Гемодинамический механизм кардиопротекторного действия цитрокарда заключается в способности стабилизировать основные показатели кардио- и гемодинамики при острой ишемии миокарда и 7-дневном экспериментальном инфаркте, повышать коллатеральный кровоток в очаге ишемии сердечной мышцы, улучшать микроциркуляцию.

Метаболический механизм кардиопротекторного действия цитрокарда при ишемии миокарда включает в себя способность препарата ингибировать процессы перекисного окисления липидов, повышать уровень антиоксидантной защиты ишемизированного миокарда, предотвращать повреждающее действие ишемии на систему энергопродукции митохондрий [4].

Глутарон – гидрохлорид-β-фенилглутаминовой кислоты – обладает психостимулирующими, антидепрессантными, анксиолитическими и нейропротекторными свойствами.

Оценку влияния глутарона на физическую работоспособность животных при повторных форсированных динамических нагрузках выполняли в тесте «неизбегаемого принудительного плавания с грузом».

При повторных форсированных динамических нагрузках глутарон повышает физическую работоспособность, а также уменьшает выраженность утомления и ускоряет адаптацию к нагрузкам. Глутарон, подобно типичным психостимуляторам, повышает спонтанную двигательную активность мышцей с активным фенотипом стрессового ответа, а также проявляет психостимулирующую активность без характерного для психостимуляторов «истощающего» эффекта [5].

На моделях депрессии тест «подвешивание мышцей за хвост» и тест «неизбегаемого принудительного плавания» по Порсолту было показано, что глутарон оказывает антидепрессивное действие: способствует уменьшению выраженности депрессивного поведения и увеличению показателей активного поведения избегания аверсивной ситуации у животных.

По выраженности антидепрессивного действия гидрохлорид-β-фенилглутаминовой кислоты не уступает имипрамин и статистически значимо превосходит флуоксетин и тианептин [9].

При проведении фармакокинетического исследования установлено, что при внутривенном введении максимальная концентрация соединения глутарон наблюдается через 5 минут после введения, далее наблюдается снижение концентрации. Фаза элиминации доминирует до 12 часов, к 25 часам глутарон определяется в плазме и органах в следовых количествах. При пероральном введении глутарон определяется в плазме крови через 15 минут. Фармакокинетический профиль имеет фазу повышения концентрации или фазу всасывания, максимальная концентрация (1,82 мкг/мл) достигается

через 30 минут после введения, и фазу элиминации, соединение определяется в плазме до 24 часов. Вторичный подъем концентрации в точке 12 часов объясняется возможной гепатодуоденальной циркуляцией глутарона. Глутарон определяется в моче не менее 72 часов исследования. Почечный клиренс составляет 123 мл/ч, внепочечный – 34,84 мл/ч. Соединение имеет наибольшую тропность к почкам и достаточно высокую к легким и сердцу. Можно предположить, что характер распределения изучаемого соединения, скорее всего, зависит от степени васкуляризации органов и связан с физико-химическими свойствами вещества. Основная часть неизменной субстанции глутарона выводится через почки [10].

Таким образом, в Волгоградском государственном медицинском университете на разных стадиях доклинических испытаний находятся несколько высокоэффективных лекарственных веществ – различных производных ГАМК – с психотропной и кардиопротекторной видами активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белова Е. И. Основы нейрофармакологии. – М.: Аспект Пресс, 2006.
2. Государственный реестр лекарственных средств. – 2007.
3. Кривицкая А. Н. Сравнительная характеристика психотропных свойств солей и композиций фенибута с органическими кислотами: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – 2012. – 24 с.

4. Перфилова В. Н. Кардиопротекторные свойства структурных аналогов ГАМК. – 2009.

5. Психостимулирующее действие фенильного производного глутаминовой кислоты (РГПУ-135, глутарон) в опытах на экспериментальных животных / И. Н. Тюренков, В. В. Багметова, Ю. В. Чернышева и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – № 1. – С. 7–12.

6. Семьянов А. В. ГАМК-ергическое торможение в ЦНС: типы ГАМК-рецепторов и механизмы тонического тормозного действия // Нейрофизиология. – 2002.

7. Семьянов А. В., Казанцев В. Б. Нейроглиальные взаимодействия в мозге: учеб.-метод. пособие. – Н. Новгород: Изд-во ННГУ, 2007. – 107 с.

8. Сергеев П. В., Шимановский Н. Л., Петров В. И. Рецепторы физиологически активных веществ. 2-е изд. перераб. и доп. – Волгоград: Семь ветров, 1999. – 640 с.

9. Сравнительная оценка антидепрессивных свойств гидрохлорида-β-фенилглутаминовой кислоты (РГПУ-135, глутарон) / В. В. Багметова, Ю. В. Чернышева, О. В. Меркушенкова и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – № 3. – С. 7–9.

10. Фармакокинетические свойства лекарственных средств, производных ГАМК, фенибута, цитрокарда / Л. А. Смирнова, В. Н. Перфилова, И. Н. Тюренков и др. // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2013. – № 4 – С. 23–25.

11. Фармакокинетические свойства нового производного глутаминовой кислоты глутарона / Л. А. Смирнова, А. Ф. Рябуха, К. А. Кузнецова и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – № 2. – С. 159–192.

В. Н. Наумова, С. В. Туркина, Е. Е. Маслак

Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра пропедевтики стоматологических заболеваний, внутренних болезней
педиатрического и стоматологического факультетов;
кафедра стоматологии детского возраста

ВЗАИМОСВЯЗЬ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ И СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.314-089.23

В статье обсуждаются вопросы взаимосвязи стоматологических и соматических заболеваний. Подчеркивается негативное влияние одонтогенной инфекции и заболеваний пародонта на развитие сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и других системных патологий. Обосновывается необходимость междисциплинарного взаимодействия стоматологов и интернистов.

Ключевые слова: стоматологические и соматические заболевания, заболевания пародонта, одонтогенная инфекция, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет.

V. N. Naumova, S. V. Turkina, E. E. Maslak

ASSOCIATION BETWEEN ORAL AND GENERAL DISEASES: REVIEW OF THE LITERATURE

The association between oral and general diseases was discussed in the article. The negative influence of odontogenic infections and periodontal diseases on the development of cardiovascular disease, diabetes mellitus and other systemic pathologies was highlighted. The need for joint efforts of dentists and internists was substantiated.

Key words: oral and general diseases, periodontal disease, odontogenic infection, cardiovascular disease, diabetes mellitus.