

Фармакологические свойства галодифа и перспективы его клинического применения

Новожеева Т.П., Горшкова В.К., Смагина М.И., Фатеева С.Н., Алугишвили З.З., Олейник Н.Б., Ахмеджанов Р.Р.

Pharmacological characteristics of galodif and perspectives of its clinical using

Novozheyeva T.P., Gorshkova V.K., Smagina M.I., Fateyeva S.N., Aloukishvili Z.Z., Oleinik N.B., Akhmedzhanov R.R.

*Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск
НИИ психического здоровья ТНЦ СО РАМН, г. Томск
Томский политехнический университет, г. Томск*

© Новожеева Т.П., Горшкова В.К., Смагина М.И. и др.

УДК 615.03:615.213

Производные мочевины — перспективный класс биологически активных веществ. Как правило, эти вещества малотоксичны и при этом обладают широким спектром фармакологической активности. Ярким примером является отечественный препарат галодиф, синтезированный в Томском политехническом университете (г. Томск) и первоначально изученный на базе кафедры фармакологии Сибирского медицинского университета (г. Томск), а затем и в других научных центрах России — НИИ БАВ (г. Купавна), Институте молекулярной биологии и биофизики СО РАМН, НИИ фармакологии и НИИ психического здоровья ТНЦ СО РАМН (г. Томск).

Соединение *m*-хлорбензгидрилмочевина, впоследствии зарегистрированное как препарат галодиф и изученное в ряду других линейных и циклических производных мочевины, показало выраженные противосудорожные свойства на экспериментальных моделях. Галодиф обладает высокой антиконвульсивной активностью при максимальном электрошоке, коразоловых, стрихниновых и камфорных судорогах, выраженным центральным М-холинолитическим и слабым Н-холинолитическим действием, блокирует судорожное действие тиосемикарбазида. Эффективная доза галодифа по тесту максимального электрошока для мышей равна 11,8 мг на 1 кг массы тела. По широте противосудорожного действия препарат превосходит барбитураты — фенобарбитал, бензонал и фенурон.

Высокая противосудорожная активность (ПСА) была доказана и на других моделях судорожных состояний. В 1972 г. было получено авторское

свидетельство на изобретение. В экспериментах на нескольких видах лабораторных животных был изучен механизм ПСА галодифа в сравнении с действием классических противоэпилептических препаратов — фенобарбитала, дифенина, фенулона.

Галодиф в терапевтических дозах не изменяет двигательную активность и ориентировочные реакции у мышей, увеличивает длительность медикаментозного сна (хлоралгидрат, барбамил, гексобарбитал), не проявляет антирезерпинового действия по тесту резерпиновой гипотермии, не влияет на апоморфиновую стереотипию и не угнетает выработанный условно-оборонительный рефлекс.

Электроэнцефалографический анализ выявил депримирующее действие галодифа на двигательную область коры больших полушарий, интраламнарные ядра таламуса, головку хвостатого ядра и ретикулярную формацию среднего мозга.

В механизме противосудорожного действия галодифа определенную роль играет его нормализующее действие на водно-электролитный баланс головного мозга. Галодиф стабилизирует концентрационный градиент ионов, препятствует изменению мембранной проницаемости и мембранного потенциала клетки. Препарат тормозит развитие отека-набухания мозга при эпилептиформных судорогах.

Галодиф малотоксичен: LD₅₀ (при введении внутрь) для мышей — 2 570 мг на 1 кг массы тела, для крыс — более 4 000 мг на 1 кг массы тела, имеет большую широту терапевтического действия. В хронических экспериментах на крысах, кроликах и собаках при введении галодифа не выявлено

токсического влияния на функциональное состояние печени, почек, щитовидной железы, сердечно-сосудистой и центральной нервной систем.

Клиническое изучение галодифа проведено в 7 клиниках стран СНГ на 528 больных эпилепсией различного генеза. Результаты клинических испытаний показали, что галодиф является эффективным антиконвульсантом, обладающим широким спектром противоэпилептического действия. Препарат наиболее эффективно купирует первично и вторично генерализованные тонико-клонические судорожные припадки. Он также показан больным, страдающим фокальными припадками типа джексоновских, височной эпилепсией с психомоторными и психосенсорными компонентами. Галодиф целесообразно назначать больным эпилепсией с резидуальными органическими поражениями ЦНС, при которых другие препараты недостаточно эффективны. Галодиф оказывает умеренное седативное действие при дистимических и дистрофических явлениях. Он показан при алкогольной эпилепсии и купировании алкогольного делирия. Препарат хорошо переносится и не вызывает осложнений.

На основании результатов доклинических и клинических испытаний Фармакологический комитет Минздрава СССР рекомендовал галодиф к клиническому применению в качестве противоэпилептического средства и промышленному выпуску (протокол № 6 от 25.03.1988 г.).

В ходе экспериментальных исследований и клинической апробации у галодифа были выявлены новые фармакологические свойства, которые повышают его ценность как лекарственного средства. Так, в эксперименте и клинических наблюдениях у галодифа обнаружено значительное противоритмическое действие при различных моделях аритмии. Другим ценным свойством галодифа является его антигипоксическая активность, которая исследована и доказана на моделях асфиксии, гемической, гипербарической и гиперкапнической гипоксии у экспериментальных животных. Возможно, антигипоксические свойства важны и для реализации противосудорожной активности галодифа. Дальнейшие исследования показали, что галодиф эффективен как средство, снижающее алкогольную мотивацию в эксперименте у крыс.

В процессе изучения безвредности у галодифа были выявлены свойства индуктора ферментов метаболизма ксенобиотиков. При оценке функционального состояния печени было обнаружено снижение коэффициента ретенции бромсульфалеина через 1—3 мес введения препарата, что указывает на активацию антитоксической и экскреторной функций

печени. Кроме того, введение галодифа значительно сокращает длительность гексобарбиталового сна, что также указывает на активацию ферментных систем печени, участвующих в метаболизме гексобарбитала.

Дальнейшее углубленное изучение механизма ферментиндуцирующего действия галодифа показало, что препарат вызывает индукцию цитохрома P-450 по смешанному типу, при этом именно хлор в метаположении отвечает за появление свойств индуктора метилхолантренового типа, тогда как исходная молекула бензгидрилмочевины является индуктором фенобарбиталового типа.

Как показали результаты исследования, галодиф так же, как фенобарбитал и зиксорин, вызывает достоверное увеличение содержания микросомального цитохрома P-450 в печени крыс, при этом существенно возрастают активность флавопротеида — цитохром-P-450-редуктазы и уровень цитохрома b₅. Молекулярная масса индуцированных изучаемыми соединениями форм гемопропротеида установлена с помощью SDS-гельэлектрофореза. Увеличение интенсивности полос белка под влиянием галодифа соответствует молекулярной массе 52 кДа и указывает на синтез белков микросом — цитохрома P-450, характерных для фенобарбитала, т.е. формы P-450b+e.

Качественная оценка индуцированных форм цитохрома P-450 в микросомах печени животных, получавших галодиф, проведена в реакции двойной иммунодиффузии по Оухтерлони с помощью антител против цитохромов P-450b и P-450c. Микросомы, выделенные из печени крыс после обработки фенобарбиталом, образуют линию преципитации с анти-P-450b, при этом микросомы из печени крыс, получавших галодиф, дают линию преципитации и с анти-P-450c. Количественное содержание изоформ цитохрома P-450, иммунологически идентичных формам «b+e» и «c», определяли методом ракетного иммуноэлектрофореза с использованием анти-P-450b+e и анти-P-450c. Галодиф так же, как и фенобарбитал, вызывает достоверное увеличение содержания формы цитохрома P-450b+e. Вместе с тем введение галодифа способствует и параллельному приросту содержания цитохрома P-450c.

Каталитическую активность цитохром-P-450-зависимой монооксигеназной системы оценивали в отношении метаболизма неспецифичных субстратов-ксенобиотиков: аминопиринина и анилина. Для оценки специфической каталитической активности форм цитохрома P-450, индуцированных галодифом, были использованы субстраты, метаболизм которых строго связан

с определенными формами гемопротеида. Галодиф, как и фенобарбитал, вызывает существенное увеличение скорости О-деалкилирования 7-пентоксирезоруфина, что является характерным признаком индукции фенобарбиталового типа. Одновременно с этим галодиф вызывает существенное увеличение скорости О-деэтилирования 7-этоксирезоруфина, что согласуется с результатами иммунохимического анализа и характерно для индукции метилхолантренового типа.

Галодиф так же, как и фенобарбитал, ускоряет гидроксирование андростендиона в положении 16β, что связывают с индукцией изоформы Р-450b. Скорость метаболизма этого гормона в положениях 7α-, 16α- и 6β- изменяется несущественно, за исключением окисления по положению 16α-, где наблюдаются тенденция к снижению уровня метаболитов и существенное ускорение метаболизма этого гормона в позиции 6β. Это указывает на индукцию изоформы гемопротеида Р-450r.

Исходя из полученных данных можно сделать вывод о фенобарбиталовом типе индукции цитохрома Р-450, вызываемом галодифом. Вместе с тем галодиф проявляет одновременно и все признаки индуктора метилхолантренового типа, а также свойства

индуктора PCN-типа. Кроме того, галодиф вызывает выраженное увеличение активности фермента II фазы биотрансформации ксенобиотиков — микросомальной глутатион-S-трансферазы печени крыс.

Таким образом, линейное производное мочевины галодиф является малотоксичным и высокоактивным индуктором монооксигеназной системы печени и некоторых ферментов II фазы биотрансформации, что делает его перспективным для коррекции сниженной антиоксидантной функции печени при некоторых патологических и физиологических состояниях. В этом аспекте представляет клинический интерес эффективность галодифа при некоторых экспериментальных моделях, в частности, при токсическом СС14-гепатите, D-галактозаминовом гепатите, подпеченочном и внутripеченочном холестазае, тотальной ишемии печени у крыс и викасоловой гипербилирубинемии у крысят.

Таким образом, линейное производное мочевины препарат галодиф обладает широким спектром фармакологической активности и безопасен при длительном назначении и в условиях патологии печени. Кроме того, препарат соответствует фармакоэкономическим критериям, предъявляемым к современным фармакологическим средствам.