

ТЕХНОЛОГИЯ ВЫЯВЛЕНИЯ СРЕДИ АНТИДЕПРЕССАНТОВ И АНТИКОНВУЛЬСАНТОВ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ УПРАВЛЕНИЯ СИНДРОМАМИ ЗУДА И БОЛИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

¹Шестакова Н.Н., ²Ванчакова Н.П.

¹Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН, Санкт-Петербург,

² Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П.Павлова

shestakovann@gmail.com

Используя методы теоретического конформационного анализа пространственных структур препаратов и результаты клинических исследований, нами разработана технология выявления и отбора среди антидепрессантов и антиконвульсантов препаратов, обладающих способностью управлять синдромами зуда и боли у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), получающих хронический гемодиализ. Было обнаружено, что эффективность препарата зависит от наличия в его структуре специфически организованной пространственной группировки: двух взаимоцентрированных ароматических колец, расположенных под углом 120^0 . Моделирование *in silico* показало, что выявленная пространственная группировка способна образовывать устойчивые комплексы с ионами натрия. Условиям структурного критерия удовлетворяли следующие эффективные препараты: антидепрессанты миансерин, тианептин, амитриптилин, мirtазапин, имипрамин, мапротилин, тразодон, и антиконвульсанты карбамазепин, фосфенитоин, окскарбазепин и эсикарбазепин. Антиконвульсант депакин, не имеющий в своей структуре ароматических колец, и антидепрессант циталопрам, у которого ароматические кольца расположены в иной ориентации, не проявили способности к управлению синдромами зуда и боли у больных ХПН. Отобранные эффективные препараты миансерин, тианептин и карбамазепин в настоящее время используются при лечении больных ХПН в клиниках Санкт-Петербурга.

Проблема хронического зуда возникает при различных заболеваниях, не только дерматологических. Например, при хронической почечной недостаточности (ХПН): после двух лет гемодиализа более половины больных страдают от зуда и скелетно-мышечных болей, интенсивность которых мало изменяется после процедуры гемодиализа. Психосоматические исследования выявили высокую частоту невротических расстройств настроения и поведения, часто обусловленных депрессией и тревогой, у больных, испытывающих синдром хронического зуда независимо от его этиологии [1]. В современной медицине широко практикуется назначение антидепрессантов в качестве поддерживающей терапии, причем эффективность таких препаратов обусловлена не только улучшением психического и эмоционального состояния больного, но прямой анальгетической эффективностью некоторых из них [2]. Природа зуда в настоящее время недостаточно изучена, но есть основания полагать, что зуд представляет собой некий тип боли, который слабо проводится в немиелированных нервных волокнах ноцицептивной системы [3]. Эти положения и послужили обоснованием для поиска среди антидепрессантов препаратов для управления синдромами зуда и боли.

Нами разработана технология выявления и отбора среди антидепрессантов препаратов, обладающих способностью управлять синдромами зуда и боли у больных ХПН, получающих лечение гемодиализом. Используя методы теоретического конформационного анализа пространственных структур антидепрессантов и результаты клинических исследований, мы показали, что эффективность препарата зависит от наличия в его структуре специфически организованной пространственной группировки: двух взаимоцентрированных ароматических колец, расположенных под углом 120^0 [4]. Был сформулирован, клинически проверен и запатентован структурный критерий отбора *in silico* эффективных препаратов среди антидепрессантов [5].

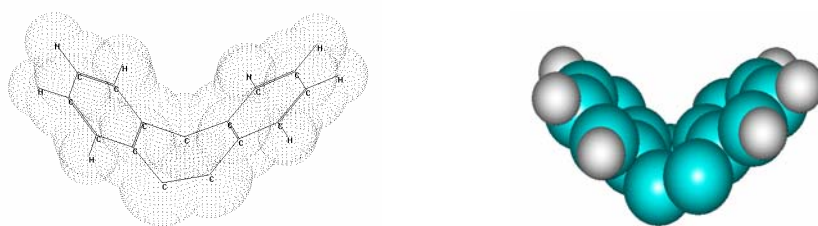


Рис.1. Специфическая пространственная группировка, определяющая способность антидепрессанта управлять синдромами зуда и боли у больных ХПН, получающих лечение гемодиализом.

Условиям критерия удовлетворяли следующие антидепрессанты: миансерин, тианептин, amitриптилин, мirtазапин, имипрамин, мапротилин, тразодон. Нами впервые была клинически подтверждена эффективность миансерина и тианептина для управления синдромом зуда у больных ХПН [6]. Стандартизованные клинико-психопатологические исследование 100 больных ХПН показало, что миансерин особенно эффективен для мужчин (редукция синдрома зуда при лечении миансерином составила 73,6 %, а при лечении тианептином – 37, 9 %); тианептин более эффективен для управления синдромом зуда у женщин. Наличие ароматических колец, расположенных в иной ориентации (циталопрам), как показали проведенные клинические исследования, не обеспечивает противозудной эффективности препарата.

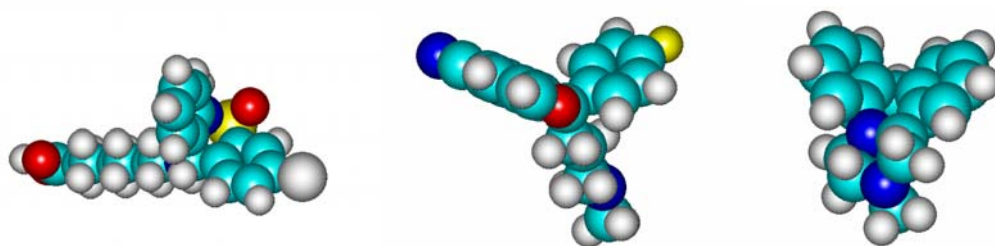


Рис.2. Молекулы миансерина, тианептина, имеющие специфическую пространственную группировку; и молекула циталопрама, ароматические кольца расположены в иной ориентации.

Разработанная технология была использована для поиска эффективных препаратов среди антиконвульсантов. Как показали расчеты, структурному критерию удовлетворяют структуры молекул карбамазепина, фосфенитоина, окскарбазепина и эсикарбамазепина. Следует отметить, что в литературе имеются данные об их противозудной эффективности. Проведенное нами клиническое исследование карбамазепина впервые продемонстрировало его чрезвычайно высокую эффективность для управления синдромами зуда и боли [7].

Редукция синдромов боли, зуда, депрессии, тревоги в процессе лечения карбамазепином
11 больных ХПН, получающих лечение гемодиализом

Таблица 1

Группы пациентов	Редукция симптоматики			
	зуда	боли	депрессии	тревоги
Мужчины	84,0%	76,1%	20,9%	31,1%
Женщины	44,0%	63,1%	18,9%	30,0%

Облегчение зуда наблюдали на 1 неделе применения при суточной дозе 100 мг (значительно ниже стандартной), противоболевой эффект – на 2-3 неделе на более высокой дозе (200 мг). Антиконвульсант депакин, структура которого не удовлетворяет требованиям структурного критерия, не проявил способности к управлению синдромом зуда у больных ХПН.

Моделирование *in silico* позволило определить, что выявленная пространственная группировка способна образовывать комплексы с ионами натрия, калия, лития, магния и кальция. Однако наибольшее сродство проявляется к ионам натрия. Было выдвинуто предположение о роли описанной пространственной группировки в структуре молекул эффективных препаратов как способе приобретения ими новых дополнительных химических и физических свойств за счет положительного заряда, следовательно, и дополнительной физиологической активности [8].

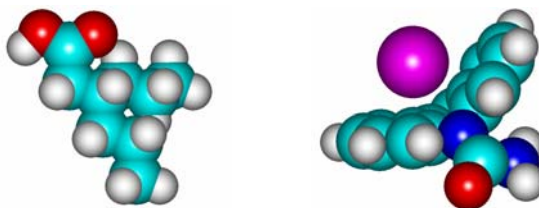


Рис.3. Молекула депакина и комплекс молекулы карбамазепина с ионом Na^+ . Энергия комплекса $E=3.1$ ккал/моль.

Процессы возникновения, восприятия зуда, а также процессы его подавления остаются во многом не известными. Антидепрессанты и антиконвульсанты, выделенные как эффективные для управления болью и зудом, имеют различные механизмы основного действия, но тот факт, что они имеют одинаковую пространственную группировку и схожий побочный эффект, позволяет предположить существование для них некой общей мишени, связанной с патофизиологией боли и зуда.

На основании проведенных комплексных исследований была разработана оптимизированная терапия для различных групп больных ХПН, получающих хронический гемодиализ, для управления синдромами зуда и боли с учетом пола и психического состояния пациента. Для мужчин, находящихся в депрессивном состоянии, рекомендуется лечение миансерином, при тревожном состоянии – карбамазепином. Для женщин, в зависимости от характера невротических расстройств настроения и поведения - тианептин (депрессия) и карбамазепин (тревога). Клинические наблюдения показали возможность применения больными ХПН этих средств в течение длительного времени благодаря высокой технической эффективности процедуры современного гемодиализа. Такое лечение больных позволяет не только корректировать психическое и эмоциональное состояние, но облегчать их страдания от боли и зуда без увеличения объема назначаемых препаратов, повышать качество жизни пациентов. Отобранные эффективные препараты миансерин, тианептин и карбамазепин в настоящее время используются при лечении больных ХПН в клиниках Санкт-Петербурга.

Применение компьютерных расчетов, как первой стадии направленного поиска, существенно удешевляет и ускоряет процесс поиска эффективных препаратов. Применение структурного критерия позволило производить скрининг структур препаратов для выявления потенциально эффективных для управления синдромами зуда и боли.

1. Ванчакова Н.П., Рыбакова К.В., Смирнов А.В., Шестакова Н.Н. Особенности применения антидепрессантов различных химических групп у больных с хронической почечной недостаточностью и синдромами зуда и боли находящихся на гемодиализе // Нефрология. Т.7. №4. С.62-65.2003.
2. Hill R.G. New targets for analgesic drugs / In: Progress in Pain Research and Management, Proceedings of the 10th World Congress on Pain Vol.24 edited by J.O. Dostrovsky, D.B.Carr, and M. Kolzenburg, IASP Press, Seattle, 2003.- P. 419-436.
3. Andrew D, Schmelz M., Ballantyne J. Itch: Mechanisms and Mediators. Proceedings of the 10th World Congress on Pain / Progress in Pain Research and Management, Vol.24 edited by J.O. Dostrovsky, D.B.Carr, and M. Kolzenburg, IASP Press, Seattle, 2003. - P. 213-226.
4. Шестакова Н.Н., Ванчакова Н.П. Направленный поиск эффективных антидепрессантов для управления синдромом зуда у больных с хронической почечной недостаточностью с помощью теоретического конформационного анализа // Доклады академии наук. Т.409. С.203-205. 2006.
5. Ванчакова Н.П., Шестакова Н.Н., Рыбакова К.В. Способ идентификации противозудного эффекта антидепрессанта. Патент РФ №2266538 от 20.12.2005.
6. Шестакова Н.Н., Ванчакова Н.П. Теоретический конформационный анализ антидепрессантов как способ выявления эффективных препаратов для управления синдромом зуда у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом // Ученые записки СПбМУ им. академика И.П.Павлова. Т. XIII. №1. С.61-64. 2006.
7. Шестакова Н.Н., Ванчакова Н.П., Халезова Н.Б. Направленный поиск среди антидепрессантов и антиконвульсантов препаратов для управления синдромами болей и зуда у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих хронический гемодиализ // Ученые записки СПбМУ им. академика И.П.Павлова. Т. XIV. №1. С.50-53. 2007.
8. Shestakova N.N., Vanchakova N.P. //Theoretical conformational analysis of antidepressant as a way for evaluation of their efficiency for pain and itch syndrome management in patients with end-stage renal disease under chronic hemodialysis // European Neuropsychopharmacology. V15. P. 184. 2005.

THE TECHNOLOGY OF DETECTION AMONG ANTIDEPRESSANTS AND ANTICONVULSANTS THE MEDICINES FOR MANAGEMENT OF ITCH AND PAIN SYNDROMES USING COMPUTER MODELING METHODS

¹Shestakova N.N., ²Vanchakova N.P.

¹Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry RAN, Saint-Petersburg,

² Pavlov State Medical University, Saint-Petersburg

shestakovann@gmail.com

Using theoretical conformational analysis of 3D-structure of medicines and clinical data we have devised the technology for selection among antidepressants and anticonvulsants the effective medicines for management of itch and pain syndromes in patients with end-stage renal disease (ESRD) under chronic hemodialysis. It was shown that antipruritic and analgesic efficiency of a medicine is depends on the special spatial group presence in 3D-structure of molecule: the defined group could be described as the system of two centralized aromatic rings directed to each other at the angle of 120 degrees. According to the modeling *in silico* the molecules having the group can form stable complexes with Na⁺ ions. The following effective medicine molecules have the special group: mianserin, tianeptine, amitriptyline, mirtazapine, imipramine, maprotiline, trazodone, carbamazepine, fosphenytoin, oxcarbazepine, eslicarbazepine. On the contrary the drugs not having such molecular group (anticonvulsant depakine) or having the system of aromatic rings in another orientation (antidepressant citalopram) were ineffective. At present the selected medicines (mianserin, tianeptine, and carbamazepine) are used at the treatment of patients with ESRD in clinics of Saint-Petersburg.