

О. О. Нефьодов¹, В. Й. Мамчур¹, В. Б. Ларіонов², В. С. Смандич³

Прогнозування в досліджах *in silico* взаємодії габапентину з метилпреднізолоном як засобів комбінованої терапії демієлінуючих захворювань

¹Дніпропетровська державна медична академія

²Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського Національної академії наук України, м. Одеса

³Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Ключові слова: метилпреднізолон, габапентин, комбінована терапія, комп'ютерний аналіз

За свідченням публікацій останніх років, постійним проявом розсіяного склерозу є наявність хронічних больових синдромів, частота яких, за даними різних авторів, складає 50–80 %. Патогенетичні механізми ноцицептивної передачі залежно від типу та виду болю, його часових характеристик дещо відрізняються, що визначає тактику фармакологічних підходів до терапії конкретного больового синдрому [1]. Підбір індивідуального фармакологічного лікування для кожного пацієнта залежить від багатьох факторів, що враховують джерело, причину та патофізіологічний механізм болю, а також наявність супутніх станів.

Значною помилкою в лікуванні болю є обмеження всіх терапевтичних альтернатив прийомом тільки анагетиків [2]. Сьогодні при невропатичному болю як ад'ювантні безпечні засоби призначають антиконвульсанти, механізм дії яких пов'язують з гальмуванням проведення больової імпульсації по периферичних нервах [3, 4].

У попередніх роботах проведено аналіз знеболюючого потенціалу, змін поведінкових реакцій у тесті «відкрите поле» та стану м'язового тону під дією антиконвульсантів (карбамазепіну, топірамату, натрію вальпроату, габапентину та прегабаліну) за умов модельованого алергічного енцефаломієліту (МАЕ) на фоні базової терапії

метилпреднізолоном. За результатами цих досліджень встановлено, що для корекції больового синдрому на фоні базової фармакотерапії метилпреднізолоном (МПЗ) доцільно рекомендувати, насамперед, габапентин та прегабалін, які виявляють виражену знеболюючу активність за умов МАЕ [5, 6]. Показано, що на фоні призначення композицій МПЗ + габапентин та МПЗ + прегабалін відбувається нормалізація рухової активності, порушеної за умов МАЕ [7]. Крім того, результати аналізу нейрохімічних змін в утвореннях мозку (активності супероксиддисмутази та рівня малнового діальдегіду) за даних умов експерименту свідчать про зниження рівня ліпопероксидації та посилення активності системи антиоксидантного захисту. Найвираженіший вплив антиконвульсантів щодо нормалізації показників вільнорадикального окиснення за умов МАЕ спостерігається на фоні введення габапентину [8].

Доцільність вивчення габапентину на зазначеній експериментальній моделі зумовлює й той факт, що препарат попереджає виникнення епілептичних припадків при індукції судом максимальним електрошоком і пентилентразолом у мишей і щурів, а також на інших доклінічних моделях. Більш того, у експериментальних дослідженнях габапентин попереджає аллодинію та гіпералгізію і особливо больову реакцію на різних моделях невропатичного болю в щурів та мишей (моделі стрептозоцин-індукованого діабету, пошкодження спинного мозку та ін.).

Крім цього, препарат зменшує больову реакцію на моделі периферичного запалення, але не впливає на поведінку, зумовлену болем.

У зв'язку з зазначеним вище, ми припускаємо можливість комбінованого використання метилпреднізолону (як основного засобу базової терапії) та габапентину (як ефективного болетамуючого засобу) за умов МАЕ.

Відомо, що успішне використання комбінованих лікарських засобів обмежено можливими взаємодіями індивідуальних сполук на фізико-хімічному, фармацевтичному та біологічному рівнях (фармакологічна взаємодія) та потребує попередньої оцінки можливої взаємодії та потенційної сумісності окремих фармацевтичних інгредієнтів. Нажаль, дослідження зазначених взаємодій навіть у дослідах на тваринах потребує значних затрат та певного часу. Але вирішення проблеми можна досягнути за допомогою підходів комп'ютерного моделювання (дослідження *in silico*), враховуючи взаємодію як на хімічному (утворення солей, перебіг реакцій конденсації, циклізації тощо), так і на органному рівні з урахуванням відомих механізмів розвитку біологічної відповіді.

Мета дослідження – прогнозування можливої взаємодії метилпреднізолону (основного засобу базової терапії демієлінізуючої патології) та габапентину (ефективного болетамуючого засобу) за умов їхнього комбінованого застосування.

Матеріали та методи. Аналіз кислотно-лужних властивостей проводили за допомогою програми ACD/pKa DB [9]. Молекулярну масу, розчинність, ліпофільність визначали адитивними методами з використанням комп'ютерних програм [10–12]. Типи біомішеней (рецептори, ферменти, транспортери) були визначені з використанням відповідних літературних джерел [13, 14].

Результати та їх обговорення. Взаємодія молекул визначається їхньою хімічною будовою, наявністю та реакційною здатністю певних функціональних груп, враховуючи характер елек-

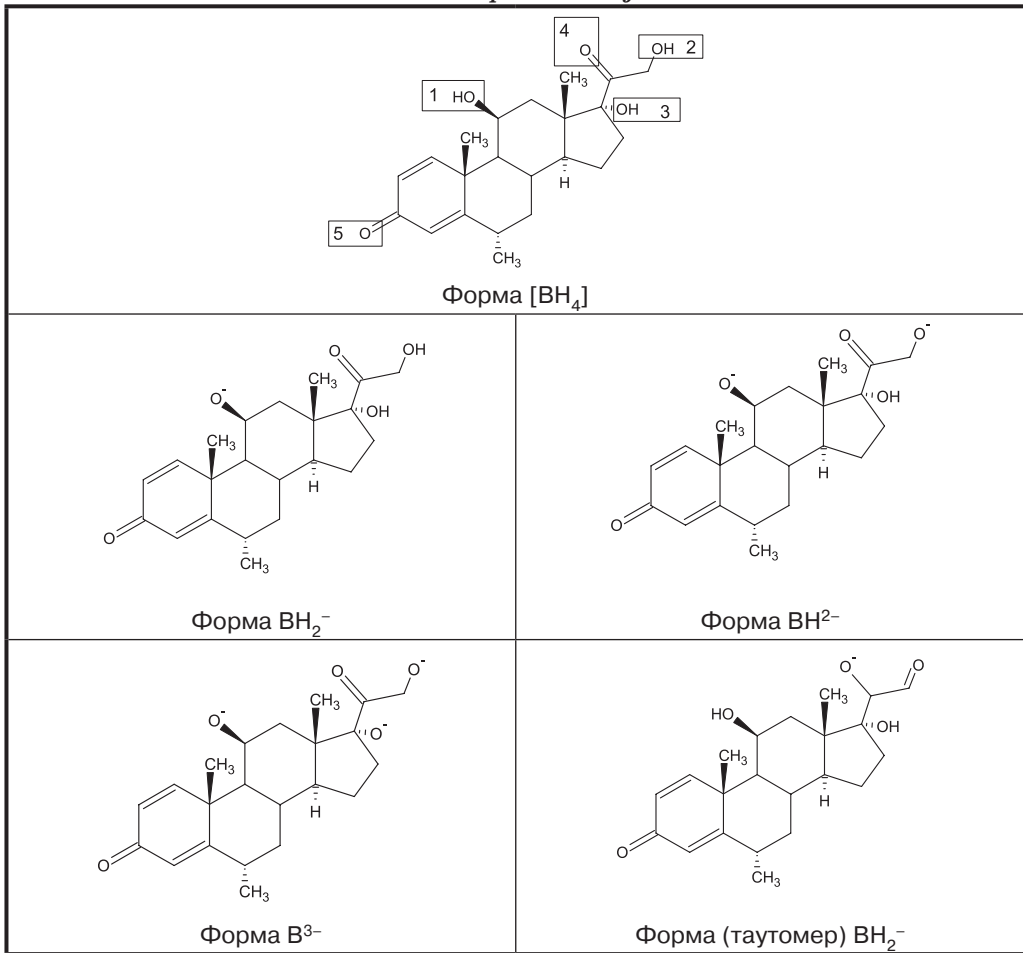
тростатичної взаємодії (формування дисоціюючих солей/цвіттеріонів форм, протонування/депротонування в лімітуючих стадіях таутомерних перетворень тощо). Утворення катіонних/аніонних форм, залежне від умов рН середовища, слід визнати одним з провідних факторів, що зумовлюють можливість взаємодії розглянутих комбінованих сполук.

У подальшому проведено аналіз функціональних груп та реакційної спроможності досліджуваних сполук. Так, у молекулі метилпреднізолону присутні п'ять потенційних функціональних груп – три гідроксильні (1–3) і дві карбонільні (4, 5), що припускає можливість його протонування/депротонування й кислотно-лужні властивості. Рухливість протона зазначених гідроксильних груп, а також здатність до таутомерії припускають існування п'яти протолітичних форм (табл. 1).

Високі значення констант іонізації наведених форм (табл. 2) вказують на переважне знаходження в неіонізованому вигляді, що відбивається на таких фізико-хімічних характеристиках, як коефіцієнти розподілу в системах, що містять гідрофільні та ліпофільні фази. Так, для неіонізованої форми (BH_3) величина ліпофільності ($\log P$) становить $(1,99 \pm 0,54)$, у результаті чого розрахована розчинність у воді, яка є найнижчою з усіх можливих протолітичних форм ($0,13 \text{ г/л}$). Збільшення рН середовища і послідовне утворення заряджених форм (депротонування) призводять до збільшення гідрофільності молекули (внаслідок збільшення заряду й площі полярної поверхні, \AA^2), підвищення розчинності у воді й пониження величини $\log D$ (табл. 2) за рахунок збільшення кількості груп – акцепторів протонів.

Слід зазначити, що розглянуті гідроксильні групи характеризуються слабкою кислотністю – величини pK_a для них знаходяться вище 11, що зумовлено відсутністю суттєвих негативних індукційних ефектів та низькою рухливістю відповідних гідроксильних протонів. Як було зазначено раніше, для метилпреднізолону можлива таутомерія, що призводить до

Структурна формула, функціональні групи та протолітичні форми метилпреднізолону



утворення потенційної протолітичної форми BH₂⁻ (табл. 2), проте, кислотність гідроксилу, що утворюється, статистично недостовірно відрізняється від величин pK_a інших гідроксильних груп. Можливість до таутомерії карбонільної групи в положенні 3 прегнанового скелета дуже низька, оскільки цей процес пов'язаний з труднощами при переході від конформації «крісла» цієї частини молекули до планарної ароматичної структури.

Габапентин є похідним γ -аміномасляної кислоти (ГАМК) і, подібно до всіх амінокислот, для нього властиве утворення цвіттеріонів за рахунок кислого протона карбоксильної групи (pK_a (3,68 \pm 0,1) і неподіленої електронної пари азоту аміногрупи (табл. 3, 4). Лужність аміногрупи менша,

ніж кислотність карбоксильної групи (pK_a становить (10,27 \pm 0,29), тому при фізіологічних значеннях рН слід очікувати існування габапентину переважно у вигляді протолітичної форми B⁻ (табл. 3) гідрофільного характеру (logD = -1,6).

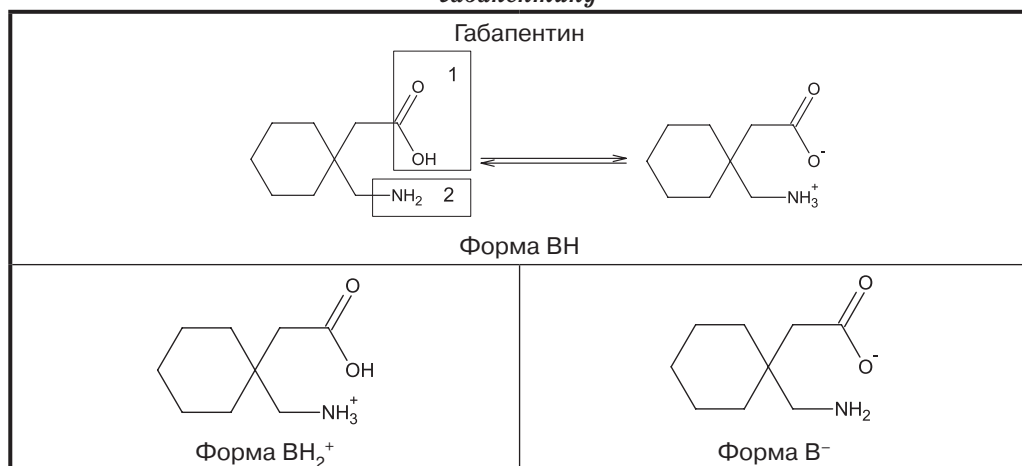
Наступним важливим етапом фармакокінетичного аспекту використання метилпреднізолону та габапентину є аналіз хімічних властивостей та можливої взаємодії. Гідроксильні групи в молекулі метилпреднізолону, як показано з розрахованих величин pK_a , мають слабку кислотність, тому можливість протікання реакцій алкілування по них (припускаючи їхню участь у реакціях нуклеофільного заміщення як алкоксиліруючих агентів) слід визнати мінімальною. Однак

Фізико-хімічні та кислотнo-лужні властивості метилпреднізолону

Показник	BH_2^-	BH^{2-}	(таутомер) BH_2^-	B^{3-}	BH_4
pK_a	$14,6 \pm 0,7$	$12,98 \pm 0,10$	$12,5 \pm 0,7$	$13,14 \pm 0,20$	–
Розчинність, г/л (25 °С)	60,4	1,01	0,31	1,4	0,13
$\log D (\log P)$	-0,69	1,08	1,6	0,47	$1,99 \pm 0,54$
Кількість донорів протона	0	1	2	3	3
Кількість акцепторів протона	5	6	7	8	9

Таблиця 3

Структурна формула, функціональні групи та протолітичні форми габапентину

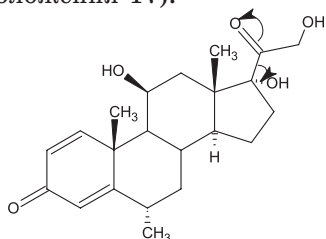


Таблиця 4

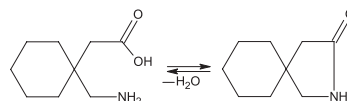
Фізико-хімічні та кислотнo-лужні властивості габапентину

Показник	BH	BH_2^+	B^-
pK_a	–	$3,68 \pm 0,10$	$10,27 \pm 0,29$
Розчинність, г/л (25 °С)	90,8	16,23	16,33
$\log D (\log P)$	1,19	-1,52	-1,6
Кількість донорів протона	1	2	1
Кількість акцепторів протона	2	1	1

можливою є участь метилпреднізолону в реакціях нуклеофільного приєднання по карбонільному зв'язку аліфатичного замісника прегнанового кільця (положення 17):



Можливою реакцією габапентину є циклізація з утворенням циклічного 2-а спіро [4,5] декан-3-она:



Однак реакції такого типу протікають у присутності сполук, що забирають воду, або при підвищеній температурі. Крім того, утворюється циклічний амід, здатний піддаватися зворотному гідролізу з утворенням вихідної

сполуки. Розташування аміногрупи в положенні 4 також зменшує можливість спонтанного декарбоксілювання.

Фармакологічна взаємодія. Фармакологічна взаємодія розглянутих сполук може розвиватися на рівні зміни їхньої фармакокінетики (вплив на процеси всмоктування, розподілу, зв'язування з транспортними білками крові й компонентами тканин, конкуренція за специфічні системи метаболізму й зміни кліренсу) і фармакодинаміки (вплив на суміжні або однакові рецепторні системи, потенціювання або зменшення фармакологічної відповіді через функціональний антагонізм).

На процес всмоктування можуть впливати речовини, перенесення яких здійснюється однаковими транспортними системами і які подібні за хімічною будовою (мають ізостеричну структуру). Найчастіше активний транспорт характерний для ендогенних сполук, що є невід'ємним компонентом життєдіяльності організму. З цієї позиції близькими до природних сполук є метилпреднізолон (синтетичний аналог стероїдного гормону) та габапентин (амінокислотний фрагмент якого може переноситися за допомогою транспортерів аліфатичних незаряджених амінокислот і органічних аніонів OAT1, OAT2, OAT3 і OAT4).

Фармакологічний тип взаємодії реалізується переважно за рахунок однакових (або пересічних) механізмів дії, впливу на однакові рецепторні системи, пригнічення/індукції синтезу ферментів, що регулюють метаболічні реакції. У зв'язку з цим необхідним є розгляд механізмів дії даних сполук.

Метилпреднізолон взаємодіє зі специфічними цитоплазматичними рецепторами, стимулює синтез специфічних мРНК та призводить до утворення ліпокортину, який гальмує активність фосфоліпази A₂ і пригнічує вивільнення простагландинів, ендоперексидів, лейкотрієнів (фактори запалення), пригнічує активність циклооксигенази (ЦОГ), головним чином ЦОГ-2, знижує проникність капілярів, викликає стабілізацію мембран і зменшення вивільнення протеолітичних ферментів. У високих дозах метилпреднізолон може підвищувати збудливість тканин мозку й сприяти зниженню

порога судомної готовності. Протишокову та антиоксидантну дію пов'язують з підвищенням артеріального тиску (за рахунок збільшення концентрації циркулюючих катехоламінів та відновлення чутливості до них адренорецепторів, а також вазоконстрикції), зниженням проникності судинної стінки, мембранопротекторними властивостями, активацією ферментів печінки, що беруть участь у метаболізмі ендо- та ксенобіотиків. Метилпреднізолон стимулює надлишкову продукцію соляної кислоти й пепсину в шлунку.

Габапентин за будовою подібний до ГАМК, проте його механізм дії відрізняється від інших препаратів, що взаємодіють з ГАМК-рецепторами (вальпроєва кислота, барбітурати, бензодіазепіни, інгібітори ГАМК-трансамінази, інгібітори захоплення ГАМК, агоністи ГАМК і пролікарські форми ГАМК). Він не має ГАМК-ергічних властивостей і не впливає на захоплення та метаболізм ГАМК. Механізмами дії габапентину при нейропатичному болі є зменшення глутаматозалежної загибелі нейронів, збільшення синтезу ГАМК, гальмування вивільнення нейротрансмітерів моноамінової групи. Габапентин у клінічно значущих концентраціях не зв'язується з рецепторами інших поширених препаратів або нейротрансмітерів, включаючи рецептори ГАМК_A, ГАМК_B, бензодіазепіну, глутамату, гліцину або N-метил-D-аспартату, проте має модулюючий вплив на NMDA-рецептори, блокує $\alpha 2\delta$ -субодиницю кальцієвих каналів, перешкоджаючи взаємодії з тромбоспондином, знижує вивільнення моноамінів, зменшує синтез і транспорт глутамату, сприяє зменшенню частоти потенціалів дії периферичних нервів.

Висновок

У представленій комбінації «метилпреднізолон-габапентин» відсутні можливі взаємодії як на фізико-хімічному рівні (при комбінації в лікарській формі), так і на рівні фармакокінетичних стадій. Сумісне застосування метилпреднізолону й габапентину може призводити до зменшення терапевтичної дії останнього внаслідок підвищення порога судомної готовності мозку метилпреднізолоном.

1. Utilization and patients perception of the effectiveness of pain treatments in multiple sclerosis: a cross-sectional survey / Ehde D. M., Alschuler K. N., Osborne T. L. [et al.] // *Disabil Health J.* – 2015. – V. 8. – P. 452–456.
2. Алгоритми клінічного використання болетамуючих засобів (наркотичних та ненаркотичних анальгетиків) при гострому та хронічному синдромі. Методичні рекомендації / О. П. Вікторов, О. В. Макаренко, В. Й. Мамчур, С. М. Дронов. – Київ : ДЕЦ України, 2011. – 56 с.
3. A systematic review of pharmacological pain management in multiple sclerosis / Jawahar R., Oh U., Yang S., Lapane K.L. // *Drugs.* – 2013. – V. 73 (15). – P. 1711–1722.
4. *Brune K.* Mode of action peripheral analgesic / Brune K., Lanz K. // *Arzneimittel – Forsch.* – 1984. – V. 34, № 9 a. – P. 1060–1065.
5. Нефьодов О. О. Зміни анальгетичного потенціалу антиконвульсантів за умов експериментального еквіваленту розсіяного склерозу / О. О. Нефьодов, В. Й. Мамчур // *Вісник проблем біології і медицини.* – 2015. – Вип. 3, Т. 1 (122). – С. 161–164.
6. Нефьодов О. О. Експериментальний алергічний енцефаломієліт: особливості знеболюючої терапії та місце антиконвульсантів у якості анальгетиків / О. О. Нефьодов, В. Й. Мамчур // *Медичні перспективи.* – 2015. – Т. XX, № 4. – С. 4–10.
7. Нефьодов О. О. Вивчення впливу антиконвульсанта габапентину на поведінкові реакції у щурів за умов експериментального еквіваленту розсіяного склерозу / О. О. Нефьодов // *Матеріали науково-практичної конференції «Фундаментальна та клінічна медицина», 20–22 травня 2015 р.* – Київ, 2015. – С. 45–46.
8. Нефьодов О. О. Вплив засобів нейропротективно-антиоксидантного комплексу на орієнтовно-дослідницьку активність щурів з експериментальним алергічним енцефаломієлітом у тесті «відкрите поле» / О. О. Нефьодов // *Одеський медичний журнал.* – 2015. – № 5 (151). – С. 14–19.
9. ACD/pKaDB http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
10. Dissolution Methods, Food and Drug Administration http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp_SearchResults_Dissolutions.sfm?PrintAll=1/
11. DrugBank <http://www.drugbank.ca/drugs/>
12. PubChem substance <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
13. Головенко Н. Я. Физико-химическая фармакология. – Одесса : Астропринт, 2004. – 720 с.
14. Neuropathic Pain: Pathophysiology and Treatment, Progress in Pain Research and Management / Hansson P., Fields H., Hill R., Marchettini P. (eds) // Seattle, WA : IASP Press. – 2001. – V. 21. – P. 151–167.

О. О. Нефьодов, В. Й. Мамчур, В. Б. Ларіонов, В. С. Смандик
Прогнозування в дослідях *in silico* взаємодії габапентину з метилпреднізолоном як засобів комбінованої терапії демієлінізуючих захворювань

Мета дослідження – прогнозування можливої взаємодії метилпреднізолону (основного засобу базової терапії демієлінізуючої патології) та габапентину (ефективного болетамуючого засобу) за умов їхнього комбінованого застосування.

Кислотно-лужні властивості, величини молекулярної маси, ліпофільності, розчинності розраховували за допомогою програми ACD/pK_a DB. На підставі аналізу величин визначено, що в комбінації «метилпреднізолон-габапентин» відсутні можливі взаємодії як на фізико-хімічному рівні (при комбінації в лікарській формі), так і на рівні фармакокінетичних стадій. Сумісне застосування метилпреднізолону та габапентину може призводити до зменшення терапевтичної дії останнього внаслідок підвищення порога судомної готовності мозку метилпреднізолоном.

Ключові слова: метилпреднізолон, габапентин, комбінована терапія, комп'ютерний аналіз

А. А. Нефедов, В. И. Мамчур, В. Б. Ларионов, В. С. Смандик
Прогнозирование в экспериментах *in silico* взаимодействия габапентина с метилпреднизолоном как средств комбинированной терапии демиелинизирующих заболеваний

Цель исследования – прогнозирование возможного взаимодействия метилпреднизолона (основного препарата базисной терапии демиелинизирующей патологии) и габапентина (эффективного болеутоляющего средства) в условиях их комбинированного применения. Кислотно-щелочные свойства, величины молекулярной массы, липофильности, растворимости рассчитывали с помощью программы ACD/pK_a DB. На основании анализа этих величин установлено, что в комбинации «метилпреднизолон-габапентин» отсутствуют возможные взаимодействия как на физико-химическом уровне (при комбинации в лекарственной форме), так и на уровне фармакокинетических стадий. Совместное применение метилпреднизолона и габапентина может приводить к уменьшению терапевтического действия последнего вследствие повышения порога судорожной готовности мозга метилпреднизолоном.

Ключевые слова: метилпреднизолон, габапентин, комбинированная терапия, компьютерный анализ

A. A. Nefyodov, V. I. Mamchur, V. B. Larionov, V. S. Smandych
***In silico* prediction of gabapentin and methylprednisolone interactions
as components of combined therapy under demyelination pathology**

The aim of the work was prediction of possible interactions between methylprednisolone (main component of treatment in demyelination pathology) and gabapentin (due its analgesic properties) under combined therapy. The acid-alkaline properties, molecular weight, lipophilicity, solubility were calculated by the help of ACD/pK_a DB. On the base of the analyzed properties of these drugs in combination «methylprednisolone-gabapentin» there weren't possible expected interactions between these compounds both on physical and chemical level and during the pharmacokinetic stages. On the other hand use of the combination of methylprednisolone and gabapentin may lead to a decrease in therapeutic action of the latter due to rising of convulsive threshold readiness of the brain by methylprednisolone.

Key words: methylprednisolone, gabapentin, combination therapy, computer analysis

Надійшла: 21 січня 2016 р.

Контактна особа: Ларіонов Віталій Борисович, доктор біологічних наук, старший науковий співробітник, відділ фізико-хімічної фармакології, Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського НАН України, буд. 86, Люстдорфська дорога, Одеса, 65080. Тел.: + 38 0 48 765 51 26.
Електронна пошта: lvb_78@ukr.net