Деанола ацеглумат (нооклерин): клинико-фармакологические аспекты и актуальность применения в лечебной практике

Д.С. НОСКОВ[1]*, В.В. ПОРОЙКОВ[2], Е.В. ШИХ[1], В.В. ЯСНЕЦОВ[3]

[1]ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва; [2]ФГБУ «НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича» РАМН, Москва; [3]ОАО «Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ», Старая Купавна, Московская область

Deanol aceglumate (nooclerin): clinical/pharmacological aspects and relevance in clinical practice

D.S. NOSKOV, V.V. POROYKOV, E.V. SHIKH, V.V. YASNETSOV

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry of Russian Academy of Medical Sciences of Moscow; Russian Research Center for Safety of Biological Active Substances, Staraya Kupavna, Moscow Region

Ключевые слова: *деанола ацеглумат (нооклерин), лечение, ноотроп.*

Key words: *deanol aceglumate (nooclerin), treatment, nootrop.*

В последние годы появляется все больше данных о возможности применения ноотропных лекарственных средств с широким спектром неврологической и психофармакотерапевтической активности (ноотрофы, нейропротекторы, ноотропы). Такие препараты обладают не только активирующим действием на когнитивные функции, но и анксиолитическим, антиастеническим, стимулирующим, тимолептическим эффектами. Поэтому многие авторы [1, 3, 4, 6] считают целесообразным включать их при лечении соматогений, астенических депрессий, а также для купирования и профилактики неврастенических расстройств.

К рассматриваемой группе препаратов относится отечественный препарат нооклерин — деанола ацеглумат, нооклерин-2-(диметиламино)-этанола N-ацетил-L-глутамат. По своей химической структуре он близок к естественным метаболитам мозга и состоит из двух компонентов, один из которых обладает структурным сходством с ГАМК и глутаминовой кислотой, а второй является предшественником холина.

История деанола ацеглумата в России связана с научной деятельностью Всесоюзного научного центра по безопасности биологически активных веществ (в настоящее время ОАО «Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ»), где в 80-х годах прошлого века была осуществлена разработка нового метода его синтеза и новой лекарственной формы. Опытный образец был получен в 1990 г., а в 1992 г. был налажен промышленный выпуск полученного лекарственного препарата деманол, раствор для приема внутрь, флакон 100 мл, производитель — Марбиофарм (Россия)[1]. В 2001 г. российской фармацевтической компанией «ПИК-ФАРМА» стал выпускаться препарат нооклерин (деанола ацеглумат).

Фармакокинетика и фармакодинамика

Деанола ацеглумат относится к фармакологической группе ноотропов. Код АТХ: N06BX Другие психостимуляторы и ноотропные препараты.

Деанола ацеглумат является нейрометаболическим стимулятором, оказывает церебропротективное, ноотропное, психостимулирующее действие. Он облегчает процессы фиксации, консолидации и воспроизведения информации, улучшает способность к обучению, повышает личностную мотивацию[2].

Деанола ацеглумат обладает высокой биодоступностью: через 30—60 мин после приема внутрь обнаруживается в максимальной концентрации в головном мозге. Выводится почками. Рекомендуемый режим применения: внутрь после еды по 1—2 г 2—3 раза в день. Максимальная разовая доза 2 г, суточная — 10 г.

Результаты доклинических и клинических исследований

Свойства деанола ацеглумата были изучены как в зарубежных странах, так и в нашей стране. Данные о первом исследовании деанола ацеглумата в СССР были опубликованы сотрудниками Института фармакологии АМН СССР в 1986 г. [2]. Его действие изучалось одновременно с действием таких ноотропных препаратов, как пирацетам, энцефабол и клерегил. Исследовался, в частности, их эффект на транскаллозальном вызванном потенциале (ТВП) мозга кролика. Было установлено, что все препараты оказывают выраженное облегчающее влияние на ТВП. При этом обнаружены различия в их влиянии на компоненты ТВП: деанола ацеглумат (клерегил) оказывал действие с самым меньшим отклонением амплитуды всех исследуемых компонентов ТВП (по сравнению с энцефаболом и пирацетамом), что максимально приближено к картине исследования нейтрального физиологического раствора и свидетельствует о его безопасности.

В рамках доклинических исследований деанола (диметиламиноэтанол) и деанола ацеглумата в разных стра-

[1] В 1994 г. срок его регистрационного документа истек.

[2]Инструкция по медицинскому применению препарата Р N000447/01-300909. http://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg.aspx?idReg=476&t=grlsView. 09.07.2013.

© Коллектив авторов, 2013

*e-mail: d.n.doctor@rambler.ru

нах были исследованы его различные свойства и фармакологические эффекты: острая и хроническая токсичность [15]; фармакокинетика производных деанола у животных [14]; положительное влияние на нервно-мышечную передачу [10, 30]; влияние на продолжительность жизни лабораторных животных [9, 16, 17]; антагонизм вызванного никотином сердечно-сосудистого ответа при применении DMAE и аналогов (эксперимент на морских свинках) [28]; влияние на продукцию бетаина — метаболит холина — путем ингибирования холиноксидазы и влияние на осморегуляцию [23]; поверхностно-активные свойства и влияние на экто-АТФазу плазматических мембран [30]; стимуляция противомикробной активности макрофагов [31]; влияние на кратковременную память и поведение крыс в радиальном лабиринте-дуге [21]; изучение психотропных эффектов нооклерина в таблетках.[1]

В рамках клинических исследований деанола ацеглумата в России были исследованы его фармакологические эффекты при самых разных заболеваниях и состояниях: стимулирующая, активирующая и ноотропная активность изучалась при астенических и астено-депрессивных состояниях различного генеза, астеноипохондрических нарушениях (головокружение, потливость, нарушение сна и аппетита); ноотропная и коррекционная психостимулирующая активность, а также способность купирования побочных явлений нейролептической терапии исследовались у больных при шизофрении и психоорганическом синдроме, эндогенных психозах, циклотимии и эндогенной депрессии; умеренно выраженный активирующий и ноотропный эффект был выявлен у детей и подростков с задержкой развития, сопровождавшейся выраженными явлениями астении и психопатоподобным поведением, при пограничных нервно-психических расстройствах астенического и невротического спектра; влияние на повышение физической работоспособности у спортсменов (мастеров спорта по легкой атлетике); гепатопротективный эффект исследовался у больных с хроническими вирусными гепатитами среднетяжелого течения, а также у больных с жировой дистрофией печени и/или алкогольных гепатитах, а также купирование алкогольного абстинентного синдрома; изучалась также его способность к коррекции функциональных нарушений зрительного анализатора у больных с глаукомой и др. патологическими состояниями [1, 5, 6].

В зарубежных клинических исследованиях были установлены следующие фармакологические эффекты деанола ацеглумата: мягкий стимулирующий эффект при лечении неврастении и депрессии, возможность с его помощью корректировать поведение и нормализовать сон [8, 11—13, 18, 20, 32]; нейролептический эффект при лечении пациентов с шизофренией, в том числе при депрессивных состояниях; позитивное влияние на состояние и поведение умственно неполноценных детей и детей с признаками эпилепсии [19, 26, 27, 29]; возможность использования для лечения блефароспазма [25]; применение для профилактики старения кожи и антибактериальной активности косметических средств в дерматологии [15, 24, 31, 33, 36].

Результаты компьютерных методов анализа биологической и клинической активности препарата

В связи со стремительным развитием за последние десятилетия компьютерных методов конструирования лекарств (Computer-Aided Drug Design) стало возможно и целесообразно их применение в практической медицине. В НИИ биомедицинской химии РАМН создан и успешно применяется комплекс оригинальных запатентованных компьютерных программ для оценки видов и механизмов биологической активности лекарственных соединений — PASS и Pharma Expert. Программа PASS позволяет на основе структурной формулы органического соединения оценить его вероятный спектр биологической активности (свыше 6000 фармакотерапевтических эффектов, механизмов действия, взаимодействия с ферментами системы метаболизма, транспортерами и др.). Программа Pharma Expert позволяет провести анализ прогнозируемых PASS спектров биологической активности с учетом установленных взаимосвязей между различными видами активности, что расширяет возможности содержательной интерпретации результатов прогноза PASS, дает возможность отбора органических соединений с требуемым профилем активности и установления возможных новых показаний для известных препаратов [7].

С помощью указанных компьютерных программ впервые был проведен подробный сравнительный анализ спектров биологической активности нооклерина (деанола ацеглумат) и фармацевтических субстанций, обладающих аналогичными свойствами (пиритинол, пирацетам, ноопепт). Рассматривались фармакологические эффекты и механизмы действия, прогнозируемые с высокой степенью вероятности. При сопоставлении результатов прогноза с установленными экспериментальными данными, наряду с опубликованными данными о фармакологическом действии деанола ацеглумата, использовалась также информация из базы данных PubChem.

Полученные результаты можно сгруппировать по фармакологическим и клиническим эффектам применимо к терапевтическим областям.

Психиатрия и неврология: депрессия; алкогольно-абстинентный синдром; когнитивные нарушения вследствие органических и токсических поражений; купирование побочных явлений нейролептической терапии; тревожно-фобические расстройства в составе комплексной терапии шизофрении; астено-вегетативный и астено-депрессивный синдром; синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ); мнестические нарушения, вследствие нарушения развития; функциональная астения психогенного характера; острый стресс; болезнь Паркинсона.

Гепатология: острый и хронический вирусный и токсический (алкогольный, лекарственный) гепатит.

Спортивная медицина: повышение выносливости и работоспособности организма при значительных физических и психоэмоциональных нагрузках.

Офтальмология: коррекция функциональных нарушений зрительного анализатора при повышенном постоянном воздействии на него, глаукоме и анемии[1].

Косметология и дерматология: дерматиты; замедление процессов старения кожи.

По данным проведенного анализа были выделены также основные *механизмы и фармакологические свойства*, которые обуславливают представленные клинические эффекты: антигипоксантное действие; антиишемическое действие; антитоксическое действие; цитопротективный эффект; регуляция метаболизма липидов; нейропротективный эффект; вазодилатация церебральных и коронарных сосудов; вазопротективный эффект; умеренный анти-

ангинальный эффект; ноотропное действие; уменьшение ригидности мышц и тремора рук при болезни Паркинсона; умеренное иммуностимулирующее воздействие и активирование комплемента; умеренная стимуляция эритро- и лейкопоэза; ингибирование факторов роста фибробластов (bFGF; FGF1; FGF2) и альдозоредуктазы; стимулятор ростовых факторов нервов (NGF).

Заключение

Результаты компьютерных, доклинических и клинических исследований, а также многолетний опыт практического применения деанола ацеглумата (нооклерин) свидетельствуют о том, что данный препарат демонстрирует выраженную ноотропную, антиастеническую, антиастенодепрессивную, нейропротективную и гепатопротективную активность. Кроме того, деанола ацеглумат обладает коррекционным влиянием при различных нарушениях зрительного анализатора, обеспечивает повышение выносливости и работоспособности организма при значительных физических и психоэмоциональных нагрузках, замедляет процессы старения кожи.

Деанола ацеглумат (нооклерин) разрешен к применению с 10 лет. Препарат малотоксичен и практически не обладает побочными эффектами, в т. ч. он лишен отрицательных свойств, характерных для других ноотропных препаратов.

Очевидно, что потенциал клинического применения лекарственного препарата деанола ацеглумат использован еще не до конца, и его применение в составе комплексной терапии целого спектра заболеваний будет способствовать достижению лучших клинических эффектов.

Компьютерный прогноз спектра биологической активности указывает на возможные области расширения показаний к применению деанола ацеглумата, что может быть реализовано на практике при расширении соответствующих исследований.

ЛИТЕРАТУРА[1]

1. *Александровский Ю.А., Аведисова А.С., Ястребов Д.В., Мороз И.Н., Файзуллоев А.З.* Применение препарата «Нооклерин» в качестве антиастенического средства у больных с функциональной астенией. Психиатрия и психофармакотерапия. Журнал им. П.Б. Ганнушкина 2004; 4: 4: 164—166.
2. *Воронина Т.А., Крапивин С.В., Неробко Л.Н.* Специфичность действия пирацетама, энцефабола и клерегила на транскаллозальный вызванный потенциал. Бюл эксперим биол и мед 1986; 101: 3: 320—322.
3. *Медведев В.Э., Албантова К.А.* Пантогам-актив при лечении невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств у больных кардиологического стационара. Психические расстройства в общей медицине 2009; 2: 40—43.
4. *Медведев В.Э.* Мексидол в психиатрической практике. Психиатрия и психофармакотерапия 2010; 4: 18—21.
5. *Манько О.М.* Нейрометаболические стимуляторы (пикамилон и нооклер) и функциональное состояние зрительного анализатора у больных с невротическими расстройствами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.
6. *Сухотина Н.К., Крыжановская И.Л., Коновалова В.В. и др.* Опыт применения ноотропов при пограничных психических расстройствах у детей. Психиатрия и психофармакотерапия 2004; 6.
7. *Филимонов Д.А., Поройков В.В.* Прогноз спектра биологической активности органических соединений. Журнал Российского химического общества им. Д.И. Менделеева 2006; L: 2: 66—75.
8. *Pfeiffer C.C.* Parasympathetic neurohumors: possible precursors and effect on behavior. International review of neurobiology. Some clinical studies of deanol 1959; 195.
9. *Cherkin A., Exkardt M.J.* Effects of dimethylaminoethanol upon life-span and behavior of aged Japanese quail. J Gerontol 1977; 32: 1: 38—45.
10. *Chiou C.Y., Long J.P.* Effects of alpha, alpha'-bis-(dimethylammonium-acetaldehyde diethylacetal)-p,p'-diacetylbiphenyl bromide (DMAE) on neuromuscular transmission. J Pharmacol Exp Ther 1969; 167: 2: 344—350.
11. *Danysz A., Smietański J., Panek W.* The influence of 2-dimethylaminethanol (DMAE) on the mental and physical efficiency in man. Act Nerv Super (Praha) 1967; 9: 4: 417.
12. *Dimpfel W., Wedekind W., Keplinger I.* Efficacy of dimethylaminoethanol (DMAE) containing vitamin-mineral drug combination on EEG patterns in the presence of different emotional states. Eur J Med Res 2003; 30: 8: 5: 183—191.
13. *Dominian J. at al.* Registrar. A Controlled Trial. The British Journal of Psychiatry 1960; 106: 711—712. doi: 10.1192/bjp.106.443.711.
14. *Dormard Y., Levron J.C., Benakis A.* Pharmacokinetic study of maleate acid of 2-(N,N-dimethylaminoethanol-14C1)-cyclohexylpropionate (cyprodenate) and of N,N-dimethylaminoethanol-14C1 in animals. Arzneimittelforschung 1975; 25: 2: 194—201.
15. *Grossman R.* The role of dimethylaminoethanol in cosmetic dermatology. Am J Clin Dermatol 2005; 6: 1: 39—47.
16. *Hochschild R.* Effects of various drugs on longevity in female C57BL/6J mice. J Gerontol 1973; 19: 271—280.
17. *Hochschild R.* Effect of dimethylaminoethyl p-chlorophenoxyacetate on the lifespan of male Swiss Webster albino mice. Experimental gerontology 1973; 8: 4: 177—18.
18. *Isaksson A., Morsing C.* DMAE — a new central-stimulating psychopharmacon? Clinical trials using the doubleblind method. Sven Lakartidn 1963; 3: 60: 1917—1932.
19. *Jacobs J.* A controlled trial of deaner and a placebo in mentally defective children. Br J Clin Pract 1965; 19: 77—86.
20. *Lemere F., Lasater J.H.* Deanol (deaner) a new cerebral stimulant for the treatment of neurasthenia and mild depression: a preliminary report. Am J Psychiatry 1958; 114: 7: 655—656.
21. *Levin E.D., Rose J.E., Abood L.* Effects of nicotinic dimethylaminoethyl esters on working memory performance of rats in the radial-arm maze. Pharmacol Biochem Behav 1995; 51: 2—3: 369—373.
22. *Levine L.J.* 2-dimethylaminoethanol bitartrate in depressive illnesses and chronic schizophrenia. LANCET 1960; 653.
23. *Lohr J., Acara M.* Effect of dimethylaminoethanol, an inhibitor of betaine production, on the disposition of choline in the rat kidney. J Pharmacol Exp Ther 1990; 252: 1: 154—158.
24. *Malanga G., Aguiar M.B., Martinez H.D., Puntarulo S.* New insights on dimethylaminoethanol (DMAE) features as a free radical scavenger. Drug Metab Lett 2012; 6: 1: 54—59.
25. *Miller E.* Dimethylanminoethanol in the treatment of blepharospasm. New England Jour of med 1973 289: 13: 697.
26. *Moriarty J.D., Mebane J.C.* Clinical uses of deanol (deaner): a new type of psychotropic drug. Am J Psychiatry 1959; 115: 10: 941—942.
27. *Pennington V.M.* Clinical results with the use of deanol (Deaner) in schizophrenia. Am J Psychiatry 1959; 116: 165—166.
28. *Peterson L.A., Sharabi F.M., Long J.P., Taylor C.A. Jr., Barfknecht C.F.* The antagonism of nicotine-induced cardiovascular responses by DMAE and DEO analogs. Eur J Pharmacol 1976; 37: 2: 303—310.
29. *Rebollo M.A., Casas M.* Use of «Deaner» (deanol) in children with clinical and/or electroencephalographic epilepsy. Arch Pediatr Urug 1961; 32: 514—519.
30. *Rybal'chenko V.K., Lukoshko S.A., Ostrovskaia G.V., Kulikova N.V.* The surface-active properties of dimethylethanolamine and its effect on the ecto-ATPase activity of plasma membranes. Biull Eksp Biol Med 1991; 111: 2: 157—159.
31. *Sakagami H., Kikuchi K., Takeda M., Sato T., Ichikawa S., Fujimaki M., Wada C., Komatsu N.* Macrophage stimulation activity of antimicrobial N,N-dimethylaminoethyl. In Vivo 1991; 5: 2: 101—105.
32. *Sergio W.* Use of DMAE (2-dimethylaminoethanol) in the induction of lucid dreams. Med Hypotheses 1988; 26: 4: 255—257.
33. *Tadini K.A., Campos P.M.* In vivo skin effects of a dimethylaminoethanol (DMAE) based formulation. Pharmazie 2009; 64: 12: 818—822.
34. *Toll N.* Deaner an adjunct for treatment of schizoid and schzophrenic patients. Am J Psychiatry 1958; 115: 4: 366—367.
35. *Weber B.* Acute toxicity and action on the oxygen consumption of the rat of DMAE/MEP (Ag 148). Agressologie 1966; 7: 1: 105.
36. *Xiao Y.H., Ma S., Chen J.H., Chai Z.G., Li F., Wang Y.J.* Antibacterial activity and bonding ability of an adhesive incorporating an antibacterial monomer DMAE-CB. J Biomed Mater Res B Appl Biomater 2009; 90: 2: 813—817.

[1] В этой статье помимо источников, указанных в списке литературы, авторы использовали материалы отчетов некоторых российских научных и практических учреждений здравоохранения за 1991—2007 гг.