

АНАЛИЗ РАЗНООБРАЗИЯ ЭФФЕКТОВ ТРАНКВИЛИЗАТОРА МЕБИКАРА В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

*И. Е. Зимакова, А. М. Карпов, Т. С. Тагирова, Р. Р. Салихова,
А. Г. Жиляев*

*Кафедра клинической фармакологии (зав.—проф. И. Е. Зимакова)
Казанского института усовершенствования врачей*

Препарат мебикар, давший начало новому классу химических веществ с психотропной активностью — производным бициклических бисмолевин, экспериментально изучается более 20 лет, а клинический опыт его применения накапливается с 1979 г. За это короткое в масштабах фармакологии время получены экспериментальное обоснование и клиническое подтверждение его эффективности по ряду новых показаний в различных областях медицины: психиатрии, наркологии, кардиологии, анестезиологии, невропатологии, гинекологии, геронтологии, стоматологии, спортивной медицине и др. Многопрофильность терапевтических эффектов препарата создала прецедент, привлекающий внимание специалистов. Возникает вопрос о принципиальной возможности такого разнообразия терапевтической активности препарата и механизмах ее реализации.

Предопределила судьбу мебикара его химическая структура. Он является циклическим производным двух метилированных фрагментов молекул мочевины, то есть веществом, близким к метаболитам организма, химически инертным, легко растворимым, малотоксичным, не имеющим никаких эффектов, ограничивающих его применение как по разовым и суточным дозам, так и при длительном непрерывном применении.

По общепринятым тестам токсичности на животных, ЛД₅₀ мебикара для мышей — 3800 мг/кг, для крыс — 3450 мг/кг, что в 150 раз ниже токсичности эталонного транквилизатора седуксена. Убедительными доказательствами малой токсичности и безопасности использования мебикара служат клинические феномены разовых приемов препарата в дозе 30 г (100

таблеток) двумя больными с суицидальными целями, которые не причинили себе этим никакого вреда. Нам известен больной, принимавший в порядке самолечения по 60 или 80 таблеток мебикара в день в течение 2 месяцев. Он провел 2 таких курса. Воспрепятствовать ему в силу личностных и психопатологических особенностей было невозможно; контроль функционального состояния печени, почек, крови показывал отсутствие признаков интоксикации, а субъективное самочувствие и поведение пациента во время лечения были безупречными.

Еще на этапе доклинического изучения мебикара стал известен факт, привлечший внимание фармакологов и геронтологов: в экспериментах, показавших отсутствие у мебикара канцерогенности, тератогенности и мутагенности, попутно было установлено, что те крысы, которые получали мебикар в течение всей жизни, прожили на 2—3 месяца (примерно на 10%) дольше контрольных животных, содержащихся в тех же условиях, но не получавших мебикар.

В организме человека мебикар не метаболизируется и не накапливается. Он выводится из организма в неизменном виде, преимущественно с мочой в течение суток на 90%, оставшаяся часть — на вторые сутки. Привыкания, пристрастия, синдрома отмены при лечении мебикаром не бывает. Эти сведения о химическом строении мебикара, его безвредности и положительном нормализующем влиянии на процессы жизнедеятельности в больном и здоровом организме логически связываются концепцией близости мебикара к естественным адаптогенам или регуляторам различных

функций организма, которую предложила И. Е. Зимакова.

Методическим подходом к объяснению многопрофильности терапевтического действия мебикара, на наш взгляд, может быть многоуровневый, межфункциональный и внутрифункциональный анализ эффектов препарата. Данная работа является попыткой такого анализа, беспрецедентно для фармакологии. Большое количество работ, посвященных изучению мебикара, позволяет систематизировать сведения о препарате по разным признакам.

Многоуровневое и межфункциональное действие мебикара показано на моделях стресса и травматического шока, а также при лечении больных с травматическим шоком, то есть при комплексной, сочетанной, множественной тяжелой патологии. Эти исследования выявили, что применение мебикара при шоке (в комплексной терапии) способствует нормализации во всех системах организма — психической, нервной, гормональной, метаболической, во всех органах — мозге, сердце, легких, печени, желудке, надпочечниках. Как в эксперименте, так и в клинике проявлялось положительное влияние препарата на поведение, функционирование регуляторных систем, органов и тканей, на клеточном и молекулярном уровнях. Его применение нормализовало поведенческие реакции, эмоциональные проявления стресса и боли, медиаторный обмен, дыхание, кровообращение, микроциркуляцию, метаболизм, электролитный баланс, тормозило дистрофические некробиотические процессы в миокардиоцитах, гепатоцитах и изъязвления в желудке. Существенно снижались летальность, частота и тяжесть легочных, сердечно-сосудистых осложнений; на 2—3 часа быстрее восстанавливались гемодинамика, глубина и частота дыхания; быстрее устранялся ацидоз и восстанавливалось кислотно-щелочное равновесие; нормализовался баланс электролитов и медиаторов. Такая широта и синхронность терапевтических эффектов в разных системах организма при их одинаковой функциональной направленности в сторону адаптации могут быть объяснены тем, что мебикар действует через эндогенные механизмы адаптации, повышая их эффективность и

межфункциональную интегрированность.

Эффекты мебикара на внутрифункциональным и органном уровнях можно проанализировать по результатам исследований его влияния на деятельность центральной нервной системы. Наблюдения за психически больными показали, что в случае положительного эффекта лечения мебикаром у них повышалась упорядоченность во внешнем облике и поведении, улучшалось понимание реальной действительности и своего места в ней, возрастала степень продуктивности, скоординированности и адекватности мышления, эмоций, поступков, полезной реализации сохранившихся способностей к труду и социализации. При комплексном применении мебикара с другими психотропными препаратами — нейролептиками, транквилизаторами, антидепрессантами, противотрепетическими средствами — возрастала терапевтическая эффективность, но уменьшались побочные эффекты комплексной фармакотерапии. Перечисленные выше эффекты реализуются на уровне коры и мозга в целом.

Исследования, проведенные с использованием вживленных в мозг электродов, показали, что мебикар действует на активность структур, входящих в лимбико-ретикулярный комплекс, в частности на эмоциогенные зоны гипоталамуса. Лимбико-ретикулярный комплекс является морфофункциональным образованием, осуществляющим интеграцию психических, вегетативных и соматических функций.

Результаты изучения влияния мебикара на нейромедиаторные процессы в мозге показали, что он оказывает действие на 4 основные нейромедиаторные системы — ГАМК-, холин-, серотонин- и адренергическую, содействуя их сбалансированности и интеграции.

Таким образом, мебикар способствует оптимизации и интеграции деятельности центральной нервной системы, в том числе психических функций.

При анализе совокупности терапевтических эффектов этого препарата, описанных при лечении больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, был выявлен системный характер его лечебных эффектов. Они прослежива-

ются на уровне центральных психических и вегетативных механизмов регуляции кровообращения, а также изолированного сердца, локальной микроциркуляции и отдельных миокардиоцитов. В частности известно, что у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями мебикар уменьшает чувство страха, кардиалгии, повышает переносимость физических нагрузок, нормализует АД, коронарный кровоток, сердечный ритм при некоторых видах аритмий, сократительную способность миокарда, систолический выброс крови, увеличивает поглощение сердцем кислорода, уменьшает внутрисосудистую агрегацию тромбоцитов, нормализует проницаемость сосудистой стенки, липидный спектр и электролитный баланс крови. Изучение лечебных эффектов мебикара по признаку их направленности, функциональной значимости для организма и времени возникновения, как и анализ влияния препарата на центральную нервную систему, показал, что он способствует нормализации, оптимизации, интеграции, синхронизации нарушенных функций сердечно-сосудистой системы. Нормальные показатели сердечно-сосудистой и высшей нервной деятельности мебикар не изменял.

Поскольку клетка является структурно-функциональной единицей всех органов и тканей и имеет собственные автономные, генетически обусловленные механизмы саморегуляции и саногенеза, то оптимизация ее функционирования может быть общей, единой основой для оптимизации деятельности на всех уровнях — тканевом, органном, системном и организменном.

При исследовании влияния мебикара на внутриклеточные процессы было установлено, что в клетках мозга и миокарда при гипоксии и на фоне физических нагрузок препарат способ-

ствует адаптивным и саногенетическим процессам. В мышечных клетках миокарда в условиях тяжелых физических нагрузок при введении животным мебикара увеличивался гранулярный и эндоплазматический ретикулум, усиливался белковый синтез и энергетические ресурсы клеток миокарда. В клетках мозга при гипоксии обнаружено нормализующее влияние препарата на энергообеспечивающую деятельность митохондрий. Он препятствовал нарушению структуры и функции митохондрий в клетках коры и лимбической системы и предотвращал таким образом угнетение синтеза АТФ и тканевого дыхания, улучшал сопряжение между окислением и фосфорилированием. Эти эффекты можно расценить как усиление в клетках процесса образования энергии и реституции.

Таким образом, анализ фармакологических эффектов мебикара показал, что на всех уровнях организации жизнедеятельности — клеточном, органном, тканевом, организменном, в структуре разных функций и систем организма, при различных заболеваниях у людей и на всевозможных экспериментальных моделях заболеваний прослеживается общий признак действия мебикара, отличающий его от всех других препаратов, — нормализация и оптимизация, интеграция, синхронизация нарушенных функций и отсутствие повреждающего влияния.

Такой тип действия для лекарственных препаратов не характерен и даже не имеет названия, но реализуется он, безусловно, за счет резервов и адаптационных механизмов самого организма. Такое представление о действии мебикара позволяет объяснить многопрофильность его терапевтических эффектов и предположить результативность препарата и в других областях медицины.

Поступила 20.11.94.