



МИНЗДРАВ РОССИИ
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Дальневосточный государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава РФ)

«Стереохимия лекарственных препаратов в стоматологии»

Исполнитель:

студент 2 курса стоматологического факультета ДВГМУ Юркевич В.А.

Научный руководитель:

Заведующий кафедрой химии, к.б.н., доц. Толстенков И.В.

Хабаровск, 2026

Введение

Живой организм сам по себе **хирален**: белки построены из L-аминокислот, углеводы относятся к D-ряду, ДНК закручена в правую спираль. Поэтому любая молекула лекарства встречается в организме с хиральной мишенью - рецептором, ферментом или ионным каналом.

Энантиомеры - это зеркальные изомеры одного и того же соединения. Формула у них одна, а пространственное строение - разное, как у левой и правой руки. Для хирального рецептора два энантиомера - фактически **два разных вещества**: один подходит к «замку», другой - нет.

Отсюда следствия для практики: энантиомеры могут различаться по **активности** (иногда в сотни раз), по **токсичности** и по **судьбе в организме** - вплоть до превращения одного энантиомера в другой.

Именно поэтому FDA ещё в 1992 г. обязало разработчиков изучать каждый энантиомер отдельно: их фармакологию, токсикологию и фармакокинетику [1, 2].

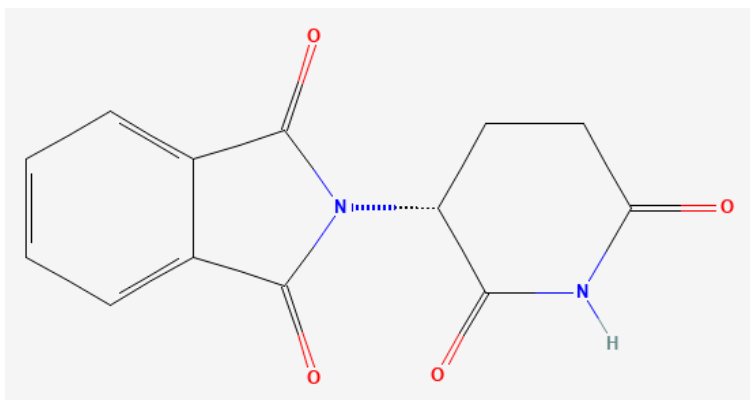


Урок истории - талидомид

Талидомид продавался в конце 1950-х как седативное средство и средство от тошноты у беременных - в виде **рацемата**. Итог: около 10 000 детей родились с фокомелией [3].

(R)-энантиомер обладает седативным действием, а (S)-энантиомер тератогенен: он примерно **в 10 раз прочнее связывается с белком цереблону** (CRBN) [4, 5].

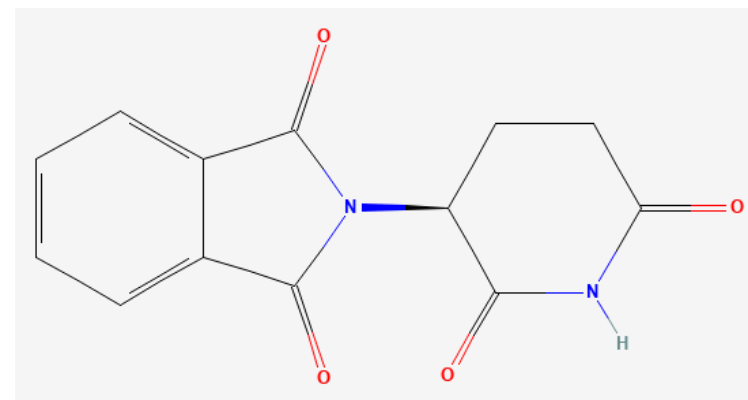
Главное: в организме энантиомеры **быстро взаимопревращаются** (двунаправленная хиральная инверсия), поэтому приём «чистого» (R)-талидомида трагедию бы не предотвратил [3, 4].



(R)-талидомид - седативный эффект



зеркало



(S)-талидомид - тератогенный эффект

Актуальность

- Больше половины применяемых лекарств - **хиральные соединения**, и большинство из них до сих пор выпускается как рацематы [6].
- В стоматологии это не теория: **артикаин, мепивакаин, прилокаин, ибупрофен, кетопрофен** - все они хиральны и назначаются практически каждый день.
- На рынке уже есть «очищенные» энантиомеры: **левобупивакаин, дексипрофен, дескетопрофен**. Чтобы выбирать между ними и рацематами осознанно, врачу нужно понимать, чем энантиомеры отличаются.
- Регуляторные требования (FDA, 1992; EMA, 1994) сделали стереохимию обязательной частью разработки и контроля качества лекарств [1].
- Ошибки в этой области уже дорого обходились медицине - пример талидоми до сих пор [3].



Цель и задачи

Цель - разобрать, как пространственное строение молекулы влияет на биологическую активность основных групп препаратов, применяемых в стоматологии.

Задачи:

1. повторить базовые понятия стереохимии: энантиомер, рацемат, эптомер и дистомер, хиральная инверсия;
2. сравнить энантиомеры местных анестетиков (бупивакаин, артикаин, прилокаин) по активности и токсичности;
3. проанализировать стереохимию НПВС на примере ибупрофена;
4. рассмотреть роль конфигурации стереоцентров в молекулах антибиотиков;
5. сформулировать выводы, полезные для будущей клинической практики



Основные понятия

- **Хиральный центр** - атом (чаще всего углерод) с четырьмя разными заместителями; его конфигурацию обозначают R или S.
- **Энантиомеры** - пара зеркальных изомеров; **рацемат** - их смесь 1:1.
- **Эвтомер** - энантиомер, отвечающий за нужный эффект; **дистомер** - менее активный или неактивный «зеркальный близнец».
- **Эудизмическое отношение** - отношение активности эвтомера к активности дистомера; чем оно выше, тем сильнее мишень «различает» зеркальные формы [6].
- **Хиральная инверсия** - превращение одного энантиомера в другой в организме; бывает двунаправленной (талидомид) и однонаправленной (R-ибупрофен → S-ибупрофен) [3, 7].
- **Хиральный переключ** (chiral switch) - выпуск чистого эвтомера вместо рацемата (например, дексипропранол, левобупивакаин, эсциталопрам).



Местные анестетики

Все «классические» местные анестетики построены по одной схеме: **липофильное ароматическое кольцо - промежуточная цепь (эфирная или амидная связь) - гидрофильная аминогруппа.**

Мишень - потенциалзависимый натриевый канал: молекула связывается с его α -субъединицей изнутри мембраны и останавливает проведение импульса [8]. Канал - это хиральный белок, поэтому его связывающий участок **различает энантиомеры.**

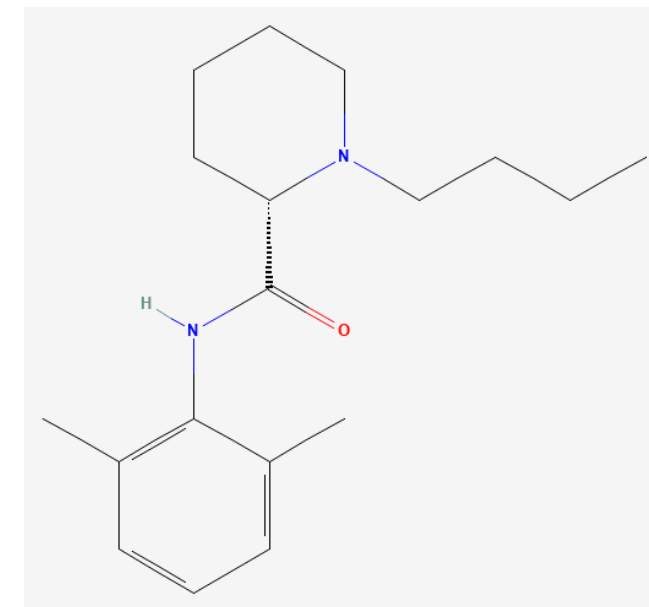
У мепивакаина, прилокаина, бупивакаина и артикаина есть хиральный центр, но в клинике как чистые (S)-(-)-энантиомеры применяются только **левобупивакаин и ропивакаин** [9].

Анестетик	pKa	Связь с белками, %	Длительность	Токсичность
Артикаин	7.8	95	средняя	низкая
Прилокаин	7.9	6	средняя	низкая
Бупивакаин	8.1	95	длительная	высокая

Свойства отдельных анестетиков (по обзору Čižmáriková и соавт., 2020 [9])

Бупивакаин и левобупивакаин

- Бупивакаин - рацемат; анестезирующая активность обоих энантиомеров сопоставима, но **кардиотоксичность связана в основном с (R)-(+)-формой**: она сильнее блокирует сердечные Na⁺- и K⁺-каналы (hKv1.5) [9, 10].
- Блокада ионных каналов энантиомерами носит **стереоселективный характер** - показано на каналах HERG и hKv1.5 [10].
- Решение - **левобупивакаин, чистый (S)-(-)-энантиомер**: та же сила и длительность блока, но меньше риск кардио- и нейротоксичности; у добровольцев при в/в дозах >75 мг QTc удлинялся меньше, чем у рацемата [11].
- Метаболической инверсии в (R)-форму у левобупивакаина не обнаружено - это принципиальное отличие от ибупрофена [11].

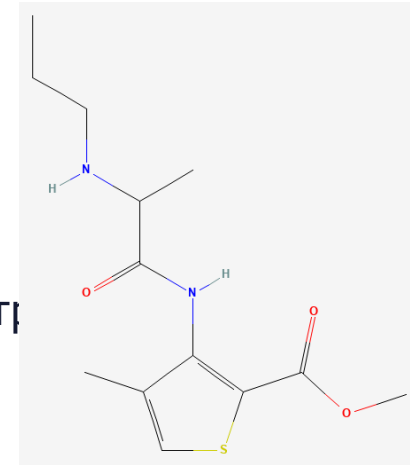


Левобупивакаин - (S)-(-)-энантиомер бупивакаина, C₁₈H₂₈N₂O

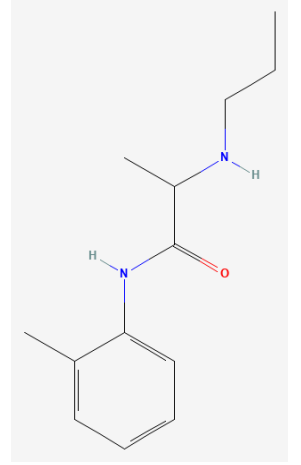
Артикаин и прилокаин

Артикаин

- Единственный амидный анестетик с **тиофеновым кольцом** вместо бензольного - выше липофильность, лучше диффундирует через ткани, включая компактную пластинку челюсти [8].
- Дополнительная **эфирная группа** позволяет плазменным эстеразам быстро его гидролизовать - период полувыведения около 0,5 ч, короче, чем у других амидов [9].
- Хиральный центр есть, применяется как **рацемат**; стереоселективные методы анализа (ВЭЖХ) для его энантиомеров уже разработаны [9].



Артикаин



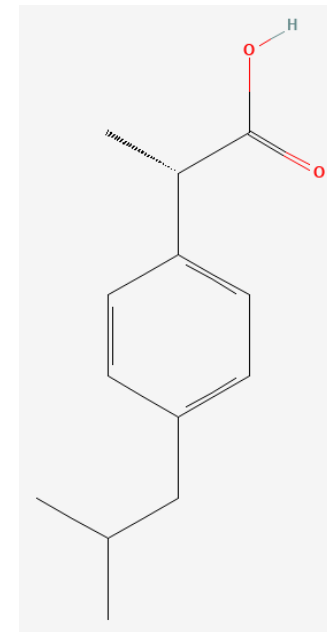
Прилокаин

Прилокаин

- Тоже рацемат; более токсична (R)-(-)-форма [9].
- Метаболит о-толуидин вызывает метгемоглобинемию - ограничение известно ещё со времён его внедрения; в стоматологии применяется с вазоконстриктором фелипрессином.

НПВС - ибупрофен и дексипрофен

- Ибупрофен - анальгетик в амбулаторной стоматологии; продаётся как **рацемат**, хотя циклооксигеназу (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) ингибирует только **(S)-(+)-энантиомер** [7].
- В тестах in vitro (S)-форма подавляет синтез простагландинов примерно **в 160 раз активнее** (R)-формы [12].
- (R)-(-)-ибупрофен не «балласт»: в печени **50–60 % его дозы однонаправленно превращается** в активную (S)-форму (через CoA-тиоэфир) [7]. Обратной инверсии нет.
- При этом именно (R)-форма включается в «гибридные» триглицериды и фосфолипиды - с неизвестными отдалёнными последствиями [7, 12].
- Итог хирального переключателя: **дексипрофен** - чистый (S)-эвтомер; для того же эффекта достаточно ~75 % дозы рацемата [7].



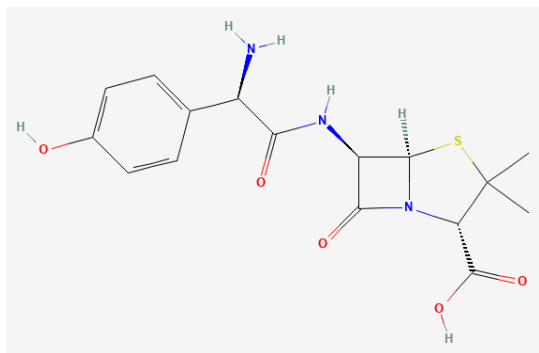
Дексипрофен - (S)-(+)-ибупрофен, $C_{13}H_{18}O_2$

(R)-(-) → (S)-(+): инверсия только в одну сторону, в отличие от талидомида

Антибиотики

Амоксициллин - препарат первого ряда при одонтогенных инфекциях. В молекуле **4 стереоцентра**: три в пенамовом ядре (3S,5R,6R) и один в боковой цепи D-(–)-п-гидроксифенилглицина (R).

Природная конфигурация β-лактамного цикла нужна для точной «посадки» на транспептидазы бактерии; нарушение её у любого центра уничтожает активность.

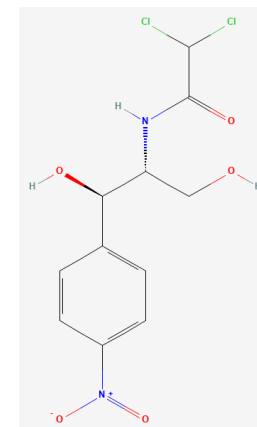


Амоксициллин, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$; клинья и пунктир задают конфигурацию стереоцентров

Хлорамфеникол (в стоматологии - местные формы при инфекциях слизистой) имеет **2 стереоцентра**, то есть 4 стереоизомера.

Антибактериальной активностью обладает **только (1R,2R)-D-(–)-трео-изомер** - именно он связывается с пептидилтрансферазным центром 50S-субъединицы рибосомы; три остальных изомера практически неактивны [13].

Вывод по группе: для антибиотиков стереохимия - вопрос «работает / не работает», а не «сильнее / слабее».



Хлорамфеникол, (1R,2R)-форма, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$

Обобщение по препаратам

Препарат	Форма выпуска	Что с энантиомерами	Значение для стоматолога
Ибупрофен	рацемат	активна только (S)-форма; (R) инвертируется в (S) на 50–60 %	дексибупрофен действует при меньшей дозе
Бупивакаин	рацемат / (S)-(–)	кардиотоксичность в основном у (R)-(+)-формы	левобупивакаин - та же анестезия с меньшим риском
Артикаин, прилокаин	рацемат	энантиомеры различаются по токсичности (прилокаин: (R)-(–) токсичнее)	препараты выбора при инфильтрационной анестезии
Амоксициллин, хлорамфеникол	чистые изомеры	активна только природная конфигурация стереоцентров	стереохимия - основа их действия на ферменты и рибосому бактерии

Результаты и выводы

Результаты. Разобраны три ключевые для стоматологии группы: местные анестетики, НПВС и антибиотики. Для каждой показано, как конфигурация стереоцентров определяет активность и токсичность.

Выводы:

1. Биологическая активность стереоселективна: мишени (ионные каналы, ЦОГ, транспептидазы, рибосома) - хиральные белки, и различия в активности энантиомеров достигают двух порядков (ибупрофен - примерно в 160 раз *in vitro*) [12].
2. «Неактивный» энантиомер не всегда безобиден: он может быть токсичным ((R)-бупивакаин) или превращаться в активную форму в организме ((R)-ибупрофен → (S)-ибупрофен) [7, 10].
3. Хиральные переключатели уже в стоматологическом арсенале: левобупивакаин, дексипрофен, дескетопрофен - их выбор должен быть осознанным [11].
4. Стереохимия - инструмент рационального выбора препарата и понимания инструкции



Список литературы

- 1.FDA's policy statement for the development of new stereoisomeric drugs // Chirality. 1992. Vol. 4, № 5. P. 338–340. doi:10.1002/chir.530040513
- 2.De Camp W.H. Chiral drugs: the FDA perspective on manufacturing and control // J. Pharm. Biomed. Anal. 1993. Vol. 11, № 11–12. P. 1167–1172.
- 3.Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: history and mechanisms // Birth Defects Res. C Embryo Today. 2015. Vol. 105, № 2. P. 140–156. doi:10.1002/bdrc.21096
- 4.Mori T. et al. Structural basis of thalidomide enantiomer binding to cereblon // Sci. Rep. 2018. Vol. 8. Art. 1294. doi:10.1038/s41598-018-19202-7
- 5.Thalidomide // ACS Molecule of the Week. American Chemical Society, 2014.
- 6.Nguyen L.A., He H., Pham-Huy C. Chiral drugs: an overview // Int. J. Biomed. Sci. 2006. Vol. 2, № 2. P. 85–100.
- 7.Evans A.M. Comparative pharmacology of S(+)-ibuprofen and (RS)-ibuprofen // Clin. Rheumatol. 2001. Vol. 20, Suppl. 1. P. S9–S14.
- 8.Snoeck M. Articaine: a review of its use for local and regional anesthesia // Local Reg. Anesth. 2012. Vol. 5. P. 23–33. doi:10.2147/LRA.S16682
- 9.Čižmáriková R., Čižmárik J., Valentová J., Habala L., Markuliak M. Chiral aspects of local anesthetics // Molecules. 2020. Vol. 25, № 12. Art. 2738. doi:10.3390/molecules25122738
- 10.González T. et al. Effects of levobupivacaine, ropivacaine and bupivacaine on HERG channels: stereoselective bupivacaine block // Br. J. Pharmacol. 2002. Vol. 137, № 8. P. 1269–1279.
- 11.Foster R.H., Markham A. Levobupivacaine: a review of its pharmacology and use as a local anaesthetic // Drugs. 2000. Vol. 59, № 3. P. 551–579.
- 12.Siódmia J. et al. Metabolic chiral inversion of 2-arylpropionic acid derivatives (profens) // Med. Res. J. 2017. Vol. 2, № 1. P. 1–8.
- 13.Dinos G.P. et al. Chloramphenicol derivatives as antibacterial and anticancer agents: historic problems and current solutions // An 5, № 2. Art. 20. doi:10.3390/antibiotics5020020



Спасибо за внимание!

