

Снижение «изомерического балласта» и безопасность лекарств

Д.В. Байдак, Н.В. Терешук, Д.Н. Цветков, Г.Н. Гильдеева

Научный центр биомедицинских технологий РАМН, Москва
ММА им. И.М. Сеченова, Москва

В статье проанализирована возможность снижения числа неблагоприятных побочных реакций лекарств при применении их энантиомеров на примере трех репаратов: амлодипина, клопидогреля и циклосерина.

Ключевые слова: энантиомеры, изомерический балласт, рацемические смеси, конформеры.

В настоящее время всё большую тревогу вызывают участвовавшие случаи осложнений лекарственной терапии, которые вышли на четвертое место среди причин смертности. Вот почему так остро встает вопрос поиска путей предотвращения возникновения неблагоприятных побочных реакций. Одним из таких путей может быть снижение воздействий «рацемического балласта» лекарств. Рост применения в фармакотерапии синтетических препаратов в качестве рацемических смесей поставил проблему устранения «изомерического балласта» как одну из важнейших в плане оптимизации применения в медицине оптически активных лекарственных веществ (ЛВ) и ксенобиотиков.

С развитием молекулярной стереофармакологии объектом самого пристального внимания химиков, фармакологов и клиницистов стал анализ возможностей мобилизации лечебного потенциала известных лекарственных веществ за счет избирательного использования оптически активных ЛВ-энантиомеров, а также «предпочтительных» конформеров ЛВ. Обязательным компонентом фармакологических исследований является не только изучение количественной взаимосвязи структура–активность (QSAR) лекарственных соединений, но и учет их стереоструктуры (QSSAR) как в плане оптической, геометрической, так и конформационной изомерии.

В данной работе представлены различия в фармакологической активности лекарственных средств и их оптических изомеров на примере трёх препаратов: амлодипина, клопидогреля и циклосерина.

Амлодипин — производное дигидропиридина, антагонист кальция второго поколения; антиангинальное, гипотензивное, сосудорасширяющее, спазмолитическое средство.

Амлодипин имеет два стереоизомера — R(+), S(-). На фармацевтическом рынке в терапии используется как рацемат [9]. При анализе источников информации было обнаружено, что S-амлодипин в дозе 2,5 мг эквивалентен по своему действию и толерантности амлодипину 5 мг в лечении гипертензии легкой и средней степени тяжести: у испытуемых достоверно одинаково происходило уменьшение среднего систолического и диастолического кровяного давления [8]. Причем вазодилатирующее действие оказывает только S(-)-изомер [7] (антагонист кальциевых каналов) [5], обладающий блокирующей активностью каналов L-типа [7, 9], в то время как активность R(+)-изомера в 1000 раз слабее [9].

Амлодипин и его R(+)-изомер высвобождают NO в изолированных коронарных микрососудах *in vitro* в концентрации-зависимой форме.

S(-)-изомер (энантиомер) не оказывает эффекта на высвобождение NO в какой либо концентрации.

Амлодипин и его R(+)-изомер также уменьшают потребление кислорода миокардом у собак *in vitro* по типу блокады N(омега)-нитро-L-аргинин метиловым эфиром. S(-)-изомер (энантиомер) амлодипина не оказывал эффекта [9].

Были изучены и сравнены фармакокинетические параметры R-(+) и S-(-) амлодипина после их однократного совместного приема здоровыми мужчинами-волонтерами с приемом рацемической смеси. Результаты исследования выявили, что фармакокинетика R-(+) и S-(-) амлодипина после однократного приема энантиомеров сравнима с фармакокинетикой каждого энантиомера после приема рацемата. После однократного приема энантиомеров *in vivo* в плазме человека не образовывалось рацемата [6].

Известно, что R-(+) энантиомер амлодипина отменял резистентность хлорокина к *Plasmodium falciparum in vitro*. R-(+) энантиомер амлодипина незначительно эффективнее в потенцировании действия хлорокина против хлорокин-резистентных видов (штаммов) паразитов *in vitro* и *in vivo* без летального эффекта и приводил к существенному увеличению концентрации хлорокина в инфицированных эритроцитах мышей [4]. У хлорокинчувствительных паразитов не было потенцирующего эффекта. Оба энантиомера быстро проникали в эритроциты с паразитами в одинаковой степени. Отмененная резистентность хлорокина энантиомерами амлодипина связана с дозозависимым увеличением аккумуляции хлорокина внутри эритроцитов с паразитами у резистентных пациентов. Эти результаты предполагают, что потенцирующий эффект на хлорокин независим от метаболизма кальция у малярийных паразитов [3]. При сравнении R-(+) энантиомера и рацемической смеси в совместном приеме с хлорокином *in vitro* рацемат был незначительно эффективнее, чем R-(+)-изомер. В эксперименте на мышах *in vivo* R-(+) энантиомер в комбинации с хлоро-

кином в одинаковых дозах также усиливал противомаларийное действие и даже в наивысших дозах (250 мг/кг) не вызывал летального эффекта в отличие от рацемического амлодипина, который уже в дозе 30-40 мг/кг приводил к летальному исходу [2, 4].

Клопидогрель – метил- (+) - (S) – альфа- (o-хлорфенил) – 6,7 – дигидротиено [3.2-с] пиридин-5(4H)-ацетат, антиагрегационное средство. Имеет активную форму метаболита S-конфигурации при атоме углерода C7 и Z конфигурацию при двойной связи у атомов углерода C3-C16, R-изомер лишен антитромботической активности и может вызвать судороги (конвульсии) в больших дозах у животных, т.е. обладает токсическим действием.

Циклосерин – антибиотик, образующийся в процессе жизнедеятельности *Streptomyces orchidaceus* или других микроорганизмов; получают также синтетическим путем. По химической структуре представляет собой D-4-амино-3-изоксазолидинон

Препарат обладает широким спектром антибактериального действия: угнетает грамположительные и грамотрицательные бактерии.

Наиболее ценным свойством является его способность задерживать рост микобактерий туберкулеза. По активности уступает стептомицину, тубазиду и фтивазиду, но действует на микобактерии туберкулеза, устойчивые к этим препаратам и ПАСК [1].

Противотуберкулезной активностью обладает D-форма, но при лечении могут наблюдаться побочные явления, обусловленные главным образом токсическим влиянием препарата на нервную систему: головная боль, головокружение, бессонница (иногда, наоборот, сонливость), беспокойство и т.д. [1], вплоть до суицидальных явлений. Обычно эти явления проходят при уменьшении дозы или отмене препарата. Предупредить или уменьшить токсическое действие циклосерина можно,

назначая в период лечения глутаминовую кислоту [1].

L-cycloserine генерирует характерные PLP-adducts, которые создают инактивацию SPT (серин пальмитоилтрансфераза — ключевой фермент в биосинтезе сфинголипидов и катализирует конденсацию путем декарбоксилирования L-серина и пальмитоил коэнзима А в 3-кетодигидросфинголизин) в необратимой форме.

L-cycloserine — более важный ингибитор роста *Bacteroides levii*, чем D-cycloserine. L- и D-cycloserine инактивируют кристаллическую структуру рацемазы аланина *Bacillus stearothermophilus*.

D-cycloserine, лечит атаксию у крыс и имеет более длительный постэффект, чем другие потенциальные препараты для лечения атаксии. D-cycloserine восстанавливает память.

Таким образом, в настоящее время известно, что энантиомеры описанных лекарственных препаратов обладают различными фармакологическими свойствами.

Применение энантиомеров может позволить снизить общую токсичность ЛВ-рацематов, существенно уменьшить затраты, нагрузки на технологические линии и на экологию. Это тем более перспективно, что стереоселективный синтез ЛВ и ксенобиотиков технологически становится не только возможным, но и рентабельным.

Литература

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Медицина. Т. 2, с.381-382.

2. Ajayi A.A, Adigun A.Q. Syncope following oral chloroquine administration in a hypertensive patient controlled on amlodipine. *Br J Clin Pharmacol.* 2002 Apr; 53(4): 404-5.
3. Basco L.K, Le Bras J. Plasmodium falciparum: in vitro drug interaction between chloroquine and enantiomers of amlodipine. *Exp Parasitol.* 1991 Apr; 72(3):262-70. Erratum in: *Exp Parasitol* 1993 May; 76(3): 328.
4. Deloron P., Basco L.K., Dubois B., Gaudin C., Clavier F., Le Bras J., Verdier F. In vitro and in vivo potentiation of chloroquine against malaria parasites by an enantiomer of amlodipine. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991 Jul; 35(7): 1338-42.
5. Goldmann S., Stoltefuss J., Born L. Determination of the absolute configuration of the active amlodipine enantiomer as (-)-S: a correction. *J Med Chem.* 1992 Sep 4; 35(18): 3341-4.
6. Luksa J., Josic D., Kremser M., Kopitar Z., Milutinovic S. Pharmacokinetic behaviour of R-(+)- and S-(-)-amlodipine after single enantiomer administration. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 1997 Dec 5; 703(1-2):185-93.
7. Ohmori M., Arakawa M., Harada K. et al. Stereoselective pharmacokinetics of amlodipine in elderly hypertensive patients. *Am J Ther.* 2003 Jan-Feb; 10(1): 29-31.
8. Pathak L., Hiremath, Kerkar P.G., Manade V.G. Multicentric, clinical trial of S-Amlodipine 2.5 mg versus Amlodipine 5 mg in the treatment of mild to moderate hypertension — a randomized, double-blind clinical trial. *J Assoc Physicians India.* 2004 Mar; 52: 197-202.
9. Zhang X.P., Loke K.E., Mital S., Chahwala S., Hintze T.H. Paradoxical release of nitric oxide by an L-type calcium channel antagonist, the R+ enantiomer of amlodipine. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2002 Feb; 39(2): 208-14.

REDUCTION OF «ISOMERIC BALLAST» AND IMPROVEMENT OF DRUG SAFETY

D.V. Baidak, N.V. Tereschuk, D.N. Tsvetkov, G.N. Gildееva
Research Center for Biomedical Technologies of RAMS, Moscow
Sechenov Moscow Medical Academy

The possibility of reducing side effects of drugs through usage of their enantiomers was analyzed. As an example there were taken amlodipine, clopidogrele and cycloserine.

Key words: enantiomers, «isomeric ballast».