

# **S-амлодипін як представник нового напрямку фармакотерапії пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями**

Н.Ю. Осовська, В.К. Серкова, І.А. Поліщук

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** хіральність, антагоністи кальцію, S-амлодипін

Серцево-судинні захворювання впродовж останніх десятиліть залишаються головною причиною смерті населення у всьому світі, у тому числі і в Україні. Недостатня ефективність лікування цієї патології визначає прагнення до пошуків і створення нових більш ефективних лікарських засобів або їхніх форм. Останніми роками все більшу увагу привертає принцип створення лікарських препаратів з урахуванням стереоізомерії або хіральності молекул [5, 9].

Хіральність – властивість об'єкта бути несумісним зі своїм відображенням в ідеальному плоскому дзеркалі. Хіральність є однією з найважливіших характеристик, властивих більшості молекул живої природи. Вона визначає існування двох структурно ідентичних форм молекули з дзеркально протилежною геометричною орієнтацією. Такі молекули називаються стереоізомерами, або енантіомерами. Ізомерія характерна для речовин, що виявляють оптичну активність, тобто здатність обертати плоскополяризований промінь світла. Речовини, що повертають площину поляризації вправо, називаються правообертальними (R), вліво – лівообертальними (S) ізомерами.

Слово «хіральний» походить від грецького *cheir*, що означає «рука». Наші руки хірально: права рука є віддзеркаленням лівої. Хіральної молекули мають однаковий склад і однакову послідовність хімічних зв'язків атомів, але розташовані дзеркально одна відносно одної в просторі, як ліва і права рука. Під час звичайних хімічних реакцій обидві форми молекул поведуться абсолютно однаково, проте в біологічних процесах відмінності між формами молекул набувають винятково важливого значення [9].

Жива природа – царица асиметрії. Наочним прикладом є ДНК, що має форму подвійної спіралі, причому у всіх живих організмів, від бактерій до людини, спіраль зкручена зліва направо. У лабораторії можливо синтезувати ДНК, закручену навпаки, але біологічно вона буде мертвою, оскільки білки, що мають реалізувати закладену в ДНК інформацію, складаються з амінокислот, а в організмі вони існують тільки в одній лівій формі [14]. Оптична ізомерія властива багатьом неорганічним і органічним речовинам і з'єднанням, практично всім молекулам, що виконують важливу функцію в розвитку живих організмів. Білки за рідкісним винятком «вибирають» тільки L-форму. Відкриття того факту, що практично всі білки нашого організму складаються тільки з лівих амінокислот, пояснило, чому синтезовані на білковій основі лікарські засоби, наприклад інсулін, неефективні, і чому деякі ліки раптом починають замість користі завдавати шкоди організму хворого.

На сьогоднішній день найбільш перспективним напрямком у фармацевтичному виробництві є вивчення фармакокінетичних і фармакодинамічних властивостей тих або інших хіральної ізомерів з метою подальшого використання цих знань для поліпшення лікарських засобів. Сьогодні лише 15–20 % ліків створені на основі певного хірального ізомеру, решта, значно більша частина, – суміш двох і більше форм [9]. Такі суміші, де порушена відповідність між стороною, що сприймає, і оптичною формою молекули лікарського засобу, можуть спричинити вельми небажані явища. Наприклад, трагічно відомий L-ізомер талідоміду виявляє тран-

квілізуючу дію, що допомагає вагітним справитися з нудотою, а його S-ізомер несе загрозу життєво небезпечних мутацій немовлятам.

Питання щодо безпечності рацематів (суміш L- та S-ізомерів) було порушено на початку 80-х років XX ст. [16]. Тобто, вже достатньо давно стала очевидною доцільність розробки нового напрямку в фармакології і фармації, пов'язаного зі створенням енантіометрично чистих фармацевтичних продуктів – S- або R-стереоізомерів лікарських засобів з оптимальним співвідношенням терапевтичної ефективності і безпечності [3]. Фармацевтична індустрія на сьогодні володіє широким спектром доступних методів, використання яких в експериментальному синтезі і великомасштабному виробництві сприяє новим можливостям дослідження лікарських засобів [13]. Розвиток хімічних методів розділення і аналізу лікарських енантіомерів веде до поглиблення розуміння їхніх біологічних властивостей. Сучасні методи дозволяють отримувати в чистому вигляді конкретні ізомери і обирати серед них ті, яким притаманні найбільш виражені ефекти й найменша токсичність. Додаткові ізомери в суміші тепер вважають не «безмовними пасажирами», а потенційними домішками, так званим ізомеричним баластом.

Порівняно недавно проблеми ізомерії лікарських засобів торкнулися і кардіології. Одним з відправних моментів стала поява нових препаратів, які мають добру ефективність та більшу порівняно з рацематами безпечність: S-амлодипіну, S-метопрололу сукцинату та S-атенололу.

Антагоністи кальцію мають широкий спектр фармакологічних ефектів, вже понад 40 років використовуються для лікування і профілактики серцево-судинних захворювань і до теперішнього часу посідають одне з перших місць за частотою призначення серед лікарських засобів, завдяки високій антигіпертензивній ефективності, метаболічній нейтральності і добрій переносності [1, 7, 10]. Для терапії артеріальної гіпертензії (АГ) найбільш перспективними є антагоністи кальцію – похідні дигідропіридинів, що зумовлено їх високою концентрацією в ліпідних мембранах, повільним початком і тривалою дією [2].

Амлодипін є одним із препаратів з групи антагоністів кальцію, який найбільш часто призначають для лікування АГ. За кількістю

рандомізованих контрольованих досліджень (PRAISE-1, PRAISE-2, PREVENT, ALLHAT, VALUE, ASCOT-BPLA, ACCOMPLISH) амлодипін займає провідні позиції в лікуванні різних варіантів АГ і хронічних форм ішемічної хвороби серця (ІХС) [4]. Антигіпертензивна ефективність монотерапії амлодипіном у пацієнтів з м'якою і помірною АГ відповідає такій інших базисних антигіпертензивних препаратів, іноді навіть перевершує її і може сягати 60–70 %. На тлі терапії спостерігають стійке поліпшення добового профілю артеріального тиску (АТ), при тривалому застосуванні відбувається регрес гіпертрофії лівого шлуночка. Одним із важливих ефектів препарату, підтвердженим низкою великих досліджень, є зниження ризику розвитку мозкових інсультів. Амлодипін добре комбінується зі всіма групами препаратів, що використовують у кардіологічній практиці, зокрема діуретиками, β-адреноблокаторами, інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), сартанами, серцевими глікозидами, статинами, антитромбоцитарними засобами, антагоністами альдостерону, нітратами. У разі ІХС амлодипін застосовують у хворих зі стабільною і варіантною стенокардією, включаючи пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда, осіб з хронічною серцевою недостатністю, цукровим діабетом, хронічною нирковою недостатністю. У хворих на ІХС препарат виявляє відчутну коронародилатуючу дію та через опосередковані механізми зменшує споживання кисню міокардом. Крім того, амлодипін має доведену самостійну антиатеросклеротичну дію.

Дані про високий рівень серцево-судинної і загальної безпечності і позитивний вплив на серцево-судинний прогноз представлені для традиційного амлодипіну, який є класичною «сумішшю» R- і S-ізомерів.

Основним із суттєвих недоліків рацемічного амлодипіну є дозозалежний розвиток периферичних набряків, які, за різними даними, розвиваються у 9–32 % пацієнтів, особливо похилого віку [12, 20].

Під час виконання дослідження VALUE у групі амлодипіну частота розвитку периферичних набряків досягала 32,9 %, що було в 2,2 разу частіше, ніж у групі валсартану. У дослідженні CAMELOT цей показник у групах прийому амлодипіну, еналаприлу і плацебо становив 32,4; 9,6 і 9,5 % відповідно; причому в групі амлодипіну розвиток набряків став причиною

припинення прийому досліджуваного препарату в 5 % хворих. Дані, отримані у дослідженні ASCOT-BPLA, вказували на більшу частоту розвитку набряків при застосуванні терапії, заснованої на прийомі амлодипіну, порівняно з терапією, що базується на прийомі атенололу: відповідно у 23 і 6 % хворих. Слід зазначити, що в групі амлодипіну понад 50 % хворих приймали його у поєднанні з ІАПФ периндоприлом, що теоретично мало б зменшити частоту розвитку периферичних набряків. Нарешті, у дослідженні ACCOMPLISH у групі поєданого прийому беназеприлу і амлодипіну частота розвитку периферичних набряків була більш ніж удвічі вищою, ніж у групі поєданого прийому беназеприлу і гідрохлоротіазиду: відповідно у 31,2 і 13,4 % хворих. Таким чином, як і в ASCOT-BPLA, у дослідженні ACCOMPLISH поєднаний прийом амлодипіну з ІАПФ не запобігав розвитку набряків, оскільки частота їх розвитку не відрізнялася від такої в дослідженні VALUE, в якому амлодипін не застосовували в поєднанні ні з ІАПФ, ні з блокатором рецепторів ангіотензину II.

До останнього часу амлодипін використовували лише у вигляді рацемічної суміші S- і L-ізомерів. Разом з тим встановлено, що здатність блокувати кальцеві канали L-типу властива переважно лівообертальному енантіомеру [6]. Вивчення амлодипіну показало, що при приєднанні до дигідропіридинових рецепторів стереоселективний зв'язок з S-ізомером був у 1000 разів сильнішим, ніж з R-ізомером [2, 23]. Стереоселективність рецепторів до S- і R-ізомерів пояснює відмінності в кліренсі, біодоступності і клінічній активності препарату. Застосування чистого лівообертального фармакологічно активного S-ізомеру амлодипіну замість рацемічної суміші має важливі переваги, адже необхідна доза і системна токсичність можуть бути знижені [2].

Вазодилатуючі властивості амлодипіну зумовлені його S-ізомером. Проте R-енантіомер, будучи неактивним як антагоніст кальцію, не є повністю фармакологічно інертним [19]. Діючи через кінінзалежні механізми, R-енантіомер амлодипіну викликає надмірний синтез оксиду азоту клітинами ендотелію [15, 23]. Унаслідок цього виникає надмірна дилатація прекапілярних сфінктерів, яка порушує прекапілярний постуральний вазоконстрикторний рефлекс – фізіологічний механізм, що

запобігає розвитку набряків тканин нижніх кінцівок у вертикальному положенні. Вважають, що саме присутність R-енантіомеру в рацематі амлодипіну обумовлює розвиток найбільш характерної для препарату побічної реакції – периферичних набряків, які мають дозозалежний характер [6, 12].

З метою вивчення клінічної ефективності, безпечності і переносності препаратів S-амлодипіну було проведено низку клінічних досліджень. Одним з найбільших на цей час є багатоцентрове дослідження SESA, метою якого було оцінити ефективність і переносність S-амлодипіну при лікуванні гіпертонічної хвороби [21]. За підсумками дослідження, S-амлодипін мав антигіпертензивний ефект у дозі, в 1,5–2 рази меншій, ніж рацемічний амлодипін, і з набагато меншою кількістю побічних ефектів. Після переведення пацієнтів з набряками на тлі лікування рацемічним амлодипіном на S-амлодипін набряки залишилися тільки у 1,3 % пацієнтів. Це дослідження показало, що у пацієнтів похилого віку з ізольованою систолічною АГ частота розвитку набряків була такою ж, як і в групі молодших пацієнтів. Не було виявлено підвищеної частоти розвитку набряків також у пацієнтів із супутнім цукровим діабетом. При цьому не спостерігали достовірного підвищення рівня глюкози в крові, а також змін ліпідного спектра крові.

За даними Л.Г. Воронкова, у порівняльному рандомізованому вітчизняному дослідженні S-амлодипіну і оригінального рацемічного амлодипіну частота набряків на тлі 12-тижневого лікування у зазначених групах становила відповідно 1,6 і 7,8 % [3].

Рандомізоване відкрите двофазне порівняльне перехресне дослідження за участю здорових добровольців показало, що S-амлодипін має добру переносність і фармакодинамічний профіль, зіставний з таким рацемату амлодипіну [17].

L. Pathak і співавтори порівнювали ефективність і переносність S-амлодипіну (у дозі 2,5 мг) і рацемічного амлодипіну (5 мг) у подвійному сліпому імітаційному рандомізованому порівняльному клінічному дослідженні за участю амбулаторних пацієнтів з АГ 1-2-го ступеня, що не мали в анамнезі стенокардії, інфаркту міокарда або недавньої цереброваскулярної події [18]. Показники зниження АТ у порівнюваних групах були ідентичними. Частота виникнен-

ня набряків у групі S-амлодипіну не перевищувала 2 % проти 12 % в групі рацемічного амлодипіну. Подібні результати були отримані й Н.Р. Thacker в лікуванні легкої і помірної АГ [22].

Фармакокінетичні методи дослідження показали, що при прийомі S-амлодипіну однократно на добу в дозі 2,5 мг у крові створюється максимальна рівноважна концентрація, зіставна з максимальною рівноважною концентрацією, отриманою при прийомі рацемічного амлодипіну в дозі 5 мг [2].

У цей час тривають клінічні дослідження антиангінальної активності S-амлодипіну. Попередні результати цих досліджень свідчать про позитивний вплив препарату на толерантність до фізичних навантажень у хворих зі стенокардією напруження, причому в більш низьких дозах порівняно з рацемічними аналогами [6].

А.І. Дядик і співавтори повідомляють, що у проведеному ними дослідженні при застосуванні монотерапії S-амлодипіном цільових рівнів АТ було досягнуто у 75 % пацієнтів, при його використанні як компонента комбінованого лікування – ще в 15,6 % випадках, сумарно – у 90,6 % пацієнтів [4]. Відзначено також динаміку клінічних проявів стабільної стенокардії, що початково мала місце у 15 з обстежених пацієнтів. У 11 випадках на тлі терапії спостерігали суттєве поліпшення клінічної картини, що виявлялося зменшенням кількості, тривалості і вираженості ангінальних епізодів і зниженні потреби в застосуванні короткодіючих нітратів.

У дослідженні В.К. Серкової та співавторів, присвяченому порівнянню ефективності та безпечності амлодипіну і його лівообертального ізомеру у хворих на АГ у поєднанні з ІХС, було показано, що, при однаковому ступені зниження офісного АТ, S-енантіомер амлодипіну більшою мірою сприяв зниженню середнього систолічного, діастолічного і пульсового АТ, більш значному зниженню нічного систолічного АТ і зменшенню величини його ранкового підйому [8]. Значний антигіпертензивний ефект S-амлодипіну характеризувався досягненням цільового АТ у результаті 3 міс лікування у 70,9 % хворих. Автори зазначили, що зниження нічного АТ і зменшення його ранкового підйому під впливом амлодипіну та його S-енантіомеру сприяють запобіганню розвитку ураження органів-мішеней і зменшують ймовірність виникнення ускладнень.

У зв'язку з вираженим позитивним впливом S-амлодипіну на нічне зниження АТ спостерігали значну тенденцію до збільшення після лікування кількості пацієнтів із достатнім ступенем нічного зниження АТ (dipper) порівняно з групою амлодипіну (відповідно на 19,3 і 11,8 %). Антигіпертензивний ефект препарату асоціювався з антиангінальним і антиішемічним ефектом, що виявлялося зменшенням частоти нападів стенокардії і зниженням добової ішемічної активності. Зниження офісного АТ, поліпшення показників добового профілю АТ за даними добового моніторування, антиангінальний і антиішемічний ефекти асоціювалися з поліпшенням показників якості життя за більшістю шкал опитувальника SF-36 Health Status Survey. Застосування антагоністів кальцію протягом 6 міс приводило до регресу гіпертрофії лівого шлуночка у групі амлодипіну на 8,8 %, у групі S-амлодипіну – на 16,2 %. S-амлодипін не погіршував скоротливість міокарда та сприяв зменшенню розміру порожнин серця. Терапія S-амлодипіном стримувала процеси атерогенезу і перешкоджала виникненню нових атеросклеротичних змін. Під впливом S-амлодипіну зменшувалася товщина комплексу інтима – медія і збільшувався просвіт сонних артерій з подальшим поліпшенням мозкового кровотоку.

Периферичні набряки виникали в процесі лікування у 13,1 % у групі амлодипіну і у 2,9 % пацієнтів, яких лікували S-амлодипіном. Нами проведено дослідження ефективності і безпечності монотерапії S-амлодипіном у дозі 2,5–5 мг у молодих пацієнтів з АГ 1-2-го ступеня без супутньої патології. Протягом 2 тиж лікування АТ знизився до цільових рівнів у 95 % пацієнтів. Набряки, що вимагали зменшення дози до 2,5 мг, виникли в одного із 48 пацієнтів. Зменшення нападів стенокардії у групі пацієнтів з гіпертонічною хворобою II стадії і стабільною стенокардією напруження, які приймали S-амлодипін у дозі 2,5–5 мг на тлі стандартної терапії ІХС, спостерігали у 28 з 50 пацієнтів. При цьому було зареєстровано достовірне зменшення кількості епізодів депресії сегмента ST при добовому моніторингу ЕКГ на тлі незначного недостовірного збільшення частоти скорочень серця порівняно з початковою (76 проти 78 за 1 хв,  $P > 0,01$ ). Потреби у відміні S-амлодипіну через розвиток набряків не було.

У клінічних дослідженнях не виявлено лікарських взаємодій при комбінації S-амлоди-

піну з ацетилсаліциловою кислотою, нітратами,  $\beta$ -адреноблокаторами, статинами, ІАПФ, блока-  
торами  $H_2$ -гістамінових рецепторів і інгібіторами  
протонної помпи [22].

Таким чином, S-амлодипін добре переноситься пацієнтами, зокрема похилого віку. Моно-  
терапія АГ S-амлодипіном не викликає тахікардії, не впливає на глікемічний профіль і рівень холестерину, що дозволяє призначати цей препарат при лікуванні АГ у хворих на цукровий діабет та дисліпідемію. При порівнянні з рацемічним амлодипіном препарат має більш виражений антигіпертензивний ефект за мінімального ризику розвитку периферичних набряків.

## Література

1. Арсеньева К.Е. Применение амлодипина в кардиологической практике // Рос. мед. журн. – 2009. – № 17(8). – С. 610-613.
2. Арсеньева К.Е. S(-)амлодипин: новые возможности фармакотерапии артериальной гипертензии // Рос. мед. журн. – 2008. – № 16(21). – С. 1466-1496.
3. Воронков Л.Г. Клиническое использование хиральных молекул как новое направление в кардиоваскулярной медицине // Здоров'я України. – 2007. – № 21/1 (додатковий). – С. 31-32.
4. Дядык А.И., Багрий А.Э., Щукина Е.В. и др. Применение S-амлодипина в лечении больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // Здоров'я України. – 2008. – № 23(2). – С. 54-55.
5. Коваленко В.Н., Воронков Л.Г., Лутай М.И. Оптическая изомерия: новое слово в кардиологии // Здоровье Украины. – 2008. – № 5. – С. 8-15.
6. Лутай М.И., Лысенко А.Ф., Моисеенко О.И. Использование оптических изомеров известных сердечно-сосудистых средств – путь к повышению их эффективности и переносимости // Укр. кардіол. журн. – 2009. – № 4. – С. 13-23.
7. Морозова Т.Е., Захарова В.Л. Место амлодипина в кардиологической практике // Лечащий врач. – 2008. – № 2. – С. 14-17.
8. Серкова В.К., Кузьміна В.К., Ясер С.Х. Алшантти.

Порівняльна оцінка ефективності і безпеки рацемічного амлодипіна і його S-енантіомера у хворих на гіпертонічну хворобу // Лікарська справа. – 2009. – № 3-4. – С. 39-44.

9. Черних В.П. Фармацевтична енциклопедія. – К.: Моріон, 2005. – 845 с.
10. Чирейкин, Л.В., Шубик, Ю.В. Амлодипин // Вест. аритмологии. – 1999. – № 14. – С. 63-70.
11. Birkett D.J. Racemates or enantiomers: regulatory approaches // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 1989. – Vol. 16(6). – P. 479-483.
12. Blankfield R.P. Fluid matter in choosing antihypertensive therapy: a hypothesis that the data speak volumes // J. Amer. Board. Farm. Pract. – 2005. – Vol. 18. – P. 113-124.
13. Burke D., Henderson D.J. Chirality: a blueprint for the future // Br. J. Anaesth. – 2002. – Vol. 88. – P. 563-576.
14. Kulig K., Nowicki P., Malawska B. Influence of the absolute configuration on pharmacological activity of antihypertensive and antiarrhythmic drugs // Pol. J. Pharmacol. – 2004. – Vol. 56. – P. 499-508.
15. Laufen H., Leitold M. Enantioselective disposition of oral amlodipine in healthy volunteers // Chirality. – 1994. – Vol. 6(7). – P. 531-536.
16. Lennard M.S. Clinical pharmacology through the looking glass: reflections on the racemate vs enantiomer debate // Br. J. Clin. Pharmacol. – 1991. – Vol. 31. – P. 623-625.
17. Park J.Y., Kim K.A., Park P.W. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of a new S-amlodipine formulation in healthy Korean male subjects: a randomized, open-label, two-period, comparative, crossover study // Clin. Ther. – 2006. – Vol. 28(11). – P. 1837-1847.
18. Pathak L., Hiremath, Kerkar P.G. et al. 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. – Vol. 52. – P. 197-202.
19. Patil P.A., Kothekar M.A. Development of safer molecules through chirality // Indian J. Med. Sci. – 2006. – Vol. 60. – P. 427-437.
20. Perna G.P., De Luca G., Stamsiao M. et al. Efficacy and tolerability of amlodipine in patients with stable angina pectoris. Results of multicenter study // Clin. Drug. Invest. – 1997. – Vol. 13 (Suppl. 1). – P. 149-155.
21. SESA Study group. Safety and efficacy of S-amlodipine // JAMA Ind. – 2003. – Vol. 289. – P. 87-92.
22. Thacker H.P. S-amlodipine – The 2007 Clinical Review // J. Indian Med. Assoc. – 2007. – Vol. 1005. – P. 180-190.
23. Zhang X.P., Loke K.E., Mital S. et al. Paradoxical release of nitric oxide by an L-type calcium channel antagonist, the R+ enantiomer of amlodipine // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2002. – Vol. 39(2). – P. 208-214.

Надійшла 14.01.2011 р.

## S-amlodipine as a representative of new direction for pharmacotherapy in patients with cardiovascular diseases

N.Yu. Osovskaya, V.K. Serkova, I.A. Polishchuk

*During recent years creation of new drug molecules took into account their stereoisometry or chirality. Up to date, the most perspective way is to study pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of chirality isomers with purpose of improvement of the medications' quality. The article reviews experience of usage of S-isomer of calcium antagonist amlodipine for treatment of arterial hypertension and ischemic heart disease.*