

Оптически чистые соединения — ключ к будущему. S-амлодипин

А.В. Бабушкина

Редакция журнала «Український медичний часопис»

От редакции

В статье представлены общие сведения о хиральности как фундаментальном свойстве биологических систем, роли и месте антагонистов кальция в терапии сердечно-сосудистых заболеваний, преимуществах антагониста кальция амлодипина с акцентом на его энантиомере — S-амлодипине, особенностях его фармакологии и применения, клинических преимуществах и доказательной базе.

Публикация подготовлена при поддержке маркетинговой и дистрибьюторской компании «Гледфарм ЛТД», входящей в группу компаний «Кусум» (Индия). На рынке Украины S(-)энантиомер амлодипина представлен препаратом Семлопин® производства «Кусум Хелтхкер ПВТ. ЛТД». 1 таблетка Семлопина содержит S(-)амлодипина бесилат эквивалентно S(-)амлодипину 2,5 или 5 мг. Показанием к применению Семлопина является артериальная гипертензия (в виде моно- или комбинированной терапии); ишемическая болезнь сердца, в частности стабильная стенокардия и вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала). Семлопин применяют как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими антиангинальными средствами.

За дополнительной информацией обращайтесь в компанию «Гледфарм ЛТД» по адресу:

02092, Киев, ул. Алма-Атинская, 58

Тел.: (044) 495-82-88

Факс: (044) 495-82-87

E-mail: info@gladpharm.com

http://www.gladpharm.com

http://www.kusumpharm.com



Хиральность — фундаментальное свойство биологических систем

В последние годы в связи с появлением на отечественном фармацевтическом рынке препаратов, представляющих собой левовращающие стереоизомеры известных молекул, вопросы оптической стереоизомерии активно обсуждаются в периодической литературе по кардиологии (Дядык А.И. и соавт., 2008).

Впервые существование стереоизомеров в середине XIX в. продемонстрировал Луи Пастер, разделивший D- и L-изомеры виннокислоты. В 1874 г. голландский химик и первый лауреат Нобелевской премии по химии Я.Х. Вант-Гофф и его французский коллега Ж.А. Ле Бель предложили модель оптической изомерии, в соответствии с которой пространственная структура молекулы органического вещества формируется вокруг асимметрического центра. Эта модель до сих пор остается основой стереохимии (Лутай М.И. и соавт., 2009).

Изомерия органических соединений (от греч. *ισος* — одинаковый и *μερος* — часть) — явление, основанное на существовании соединений (**изомеров**), имеющих одинаковые молекулярные формулы, но отличающиеся порядком связывания атомов в молекуле или расположением атомов в пространстве, вследствие чего наблюдается различие в их физических и химических свойствах. Изомерия под-

разделяется на 2 основных вида — структурную и пространственную. **Пространственная изомерия** (стереоизомерия) базируется на существовании соединений с одинаковыми молекулярными формулами, одинаковой последовательностью соединения атомов в молекуле, но с различным расположением атомов в пространстве. Пространственные изомеры также называют **стереоизомерами** (от греч. *στερεος* — пространственный). Пространственная изомерия подразделяется на конфигурационную и конформационную. **Конфигурационная изомерия** в свою очередь может быть оптической и геометрической (Черних В.П., 2005).

Существование **оптической активности органических соединений** открыл в 1815 г. французский врач Жан-Батист Био, установив, что некоторые органические соединения способны вращать плоскость поляризации света. Если вещество отклоняет плоскость поляризации вправо (при наблюдении навстречу лучу), его называют правовращающим (+), если влево — левовращающим (-). Распространенная среди органических соединений оптическая активность обусловлена их строением. Одной из причин возникновения оптической активности органических молекул является наличие в их структуре sp^3 -гибридизированного атома углерода, связанного с 4 различными группами. Такой атом называется **хиральным**, или **асимметричным (хиральный центр)**. Асимметричными могут быть и другие атомы, например азота, серы, фосфора.

Соединения с одним асимметричным атомом углерода существуют в виде 2 изомеров, соотносящихся как предмет к своему зеркальному отражению. Такие изомеры называют **энантиомерами**. Энантиомеры похожи между собой, но не тождественны, они имеют одинаковый состав и последовательность соединения атомов в молекуле, однако отличаются друг от друга относительным расположением атомов в пространстве, то есть конфигурацией. Энантиомеры имеют одинаковые физические и химические свойства, вращают плоскость поляризации поляризованного света на один и тот же по величине угол, но противоположный по направлению, с разной скоростью реагируют с другими хиральными соединениями и отличаются по физиологическому действию. Смесь эквимолекулярного количества энантиомеров называют **рацемической (рацематом)**. Рацематы отличаются от индивидуальных энантиомеров физическими свойствами (Черних В.П., 2005).

Основными элементами симметрии является плоскость, центр и ось симметрии. Если у молекулы отсутствует плоскость симметрии, такая молекула является **хиральной** (от греч. *χειρ* — рука, по аналогии с левой и правой рукой, являющихся зеркальным отражением друг друга). Свойство молекул не совмещаться со своим зеркальным отражением называют хиральностью. Хиральность молекул является обязательным условием для проявления веществом оптической активности. Р. Кан,

К. Ингольди В. Прелог предложили **R,S-систему обозначения конфигурации** (абсолютная конфигурация), построенную на определении старшинства замещающих групп в хиральном центре (старшинство определяется атомным номером элемента — чем он больше, тем старше заместитель). После установления старшинства молекулу ориентируют так, чтобы заместитель с наименьшим порядковым номером находился дальше всех от наблюдателя. Если при этом старшинство 3 других замещающих групп уменьшается по часовой стрелке — молекула имеет конфигурацию R (от лат. *rectus* — правый), а если старшинство уменьшается против часовой стрелки, конфигурацию обозначают буквой S (от лат. *sinister* — левый) (Черних В.П., 2005).

Хиральность является фундаментальным свойством биологических систем, будучи присущей примерно $\frac{2}{3}$ всех молекул, существующих в природе (Kulig K. et al., 2004; Воронков Л.Г., 2007). Биополимеры являются, как правило, **хирально чистыми** веществами, то есть содержат энантиомеры одного вида. Так, в состав природных белков входят преимущественно левовращающие аминокислоты (L-форма), а сложные углеводы и нуклеотиды (мономеры ДНК и РНК) включают правовращающие сахара (D-изомеры). Именно хиральность лежит в основе клеточного синтеза, высокоспецифичных ферментативных и иммунных реакций, то есть всех важнейших процессов в живом организме. Примером может служить реакция взаимодействия между клеточным рецептором и лигандом — веществом, способным связываться с соответствующим рецептором. Каждый рецептор обладает характерной пространственной структурой, включая участок, взаимодействующий с лигандом. Эти структуры должны полностью соответствовать друг другу по принципу ключ — замок.

Если рассматривать такой механизм взаимодействия применительно к лекарственным препаратам, то фармакологическая активность лекарства будет напрямую зависеть от степени соответствия рецептору его пространственной структуры. То есть фармакологические характеристики препарата во многом определяются стереоспецифичностью его действия. Отсюда следует другой важный вывод: поскольку природе свойственна стереоспецифичность, то для обеспечения оптимального фармакологического действия «идеальные» лекарственные препараты должны быть хирально чистыми (Лутай М.И. и соавт., 2009).

Распознавание стереоизомеров вводимого в организм вещества может осуществляться на разных стадиях: при связывании с ферментами и рецепторами, при транспорте через мембраны, в процессах поглощения в клетках и распределения между тканями. Одной из причин различной физиологической активности стереоизомеров лекарственных препаратов являются различия в их проникновении в организм. Эти различия могут быть свя-

заны как с особенностями строения и свойствами биологических мембран, которые сами построены из оптически активного, асимметрического материала, так и с наличием в мембранах специальных систем, осуществляющих перенос метаболитов через мембраны. Процессы поглощения и связывания лекарственных веществ тканями в меньшей степени стереоспецифичны, чем прямое действие вещества на рецептор (Алексеев В.В., 1998). Существует множество примеров стереоселективности в процессах лекарственной абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции (Lennard M.S., 1991). Наблюдаются различия в процессах активного транспорта среди энантиомеров, что может привести к значительным колебаниям биодоступности активного ингредиента препарата. Известны стереоспецифические транспортные системы, которые обеспечивают перенос через клеточную мембрану энантиомеров только одного вида. Ферментные системы, метаболизирующие лекарственные средства (ЛС), являются также предметом стереоселективного воздействия. Лекарственные изомеры стереоселективно индуцируют или тормозят цитохромные ферменты, что может привести к аккумуляции неактивного энантиомера, быстрой элиминации активного или наоборот (Patil P.A., Kotheekar M.A., 2006; Лутай М.И. и соавт., 2009).

Традиционная технология изготовления большинства ЛС предполагает получение конечного продукта из неразделенных хиральных молекул, то есть смеси их лево- и правовращающих энантиомеров в соотношении 1:1 (рацемат). По мере развития экспериментальной и клинической фармакологии накопились данные о различной роли R- и S-энантиомеров многих используемых в практике лекарственных рацематов в реализации как их полезных, так и нежелательных эффектов (Воронков Л.Г., 2007). Как правило, основная фармакологическая активность рацемических препаратов связана с действием одного из энантиомеров. Оптические изомеры (энантиомеры) рацемического препарата могут иметь разные фармакокинетические и фармакодинамические характеристики. Показано, что право- и левовращающие энантиомеры могут обладать различными (иногда позитивно дополняющими друг друга, иногда взаимно противодействующими) биологическими эффектами, что крайне важно учитывать при выборе конкретного стереоизомерического варианта препарата для использования в качестве компонента лечебной тактики. Известны примеры использования рацемических препаратов, когда один из стереоизомеров оказывал выраженное токсическое действие, что приводило к трагическим последствиям (Алексеев В.В., 1998; Арсеньева К.Е., 2008; Дядык А.И. и соавт., 2008; Лутай М.И. и соавт., 2009).

При применении рацемических препаратов отдельная проблема возникает в отношении межлекарственных взаимодействий каждого из энантиомеров.

В основе такого взаимодействия, как правило, оказывается избирательное влияние на метаболизм одного из энантиомеров препарата. При различной биологической активности энантиомеров это может изменять силу действия ЛС и приводить к появлению нежелательных побочных явлений (Лутай М.И. и соавт., 2009).

Поворот в сторону хиральных форм

Вопросы о безопасности рацематов возникли в начале 80-х годов XX в. (Lennard M.S., 1991). Таким образом, уже достаточно давно стала очевидной целесообразность разработки нового направления в фармакологии и фармации, связанного с созданием энантиомерически чистых фармацевтических продуктов — S-или R-стереоизомеров ЛС с оптимальным соотношением терапевтической эффективности и безопасности (Воронков Л.Г., 2007). Фармацевтическая индустрия на сегодня обладает широким спектром доступных методов, использование которых в экспериментальном синтезе и крупномасштабном производстве способствует новым возможностям исследования ЛС (Burke D., Henderson D.J., 2002). Развитие химических методов разделения и анализа лекарственных энантиомеров ведет к возрастанию понимания их биологических свойств. Современные методы позволяют получать в чистом виде конкретные изомеры и выбирать из них те, которые обладают наиболее выраженными эффектами и (или) наименьшей токсичностью. Добавочные изомеры в смеси теперь считаются не «безмолвными пассажирами», а потенциальными примесями (так называемым **изомерическим балластом**) (Birkett D.J., 1989; Алексеев В.В., 1998). FDA (Food and Drug Administration — Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США) в созданном по результатам оценки различий между энантиомерами и опубликованном в 1992 г. (с обновлениями в 1995 г.) меморандуме о развитии стереоизомерических ЛС способствует развитию хирально чистых ЛС, не поощряя коммерциализацию рацематов. Одобрение FDA не может быть получено для рацемического ЛС в случае, если фармакокинетические и фармакодинамические свойства каждого компонента не описаны или, что более важно, подтверждены (Burke D., Henderson D.J., 2002; Gurjar M., 2007).

До недавнего времени на фармацевтическом рынке наблюдалось преобладание рацемических смесей, поскольку большинство хирально чистых ЛС производились из натуральных источников (морфин, адреналин). Новый толчок к развитию «хирального направления» в клинической медицине дала разработанная W. Noles, R. Noyori и B. Sharpless прогрессивная технология разделения оптических стереоизомеров (Нобелевская премия по химии за 2001 г.). Это открытие имеет важнейшее значение для медицины, поскольку позволяет получить хирально чистые лекарственные препараты, эффек-

тивные при применении в более низких дозах и с меньшим риском побочных реакций (Воронков Л.Г., 2007; Лутай М.И. и соавт., 2009). В настоящее время в фармацевтической индустрии отмечается явная тенденция к развитию хиральных ЛС либо *de novo*, либо из рацематов, уже существующих на рынке — таких как амлодипин (так называемый *chiral switch*) (Burke D., Henderson D.J., 2002; Gurjar M., 2007). Термин **chiral switch** в менее лаконичном русском переводе по смыслу соответствует выражению «поворот в сторону хиральных форм», или «переключение на хиральные молекулы». На сегодня примерно 15% всех синтезируемых ЛС представлены чистыми энантиомерами (Воронков Л.Г., 2007).

Антагонисты кальция в терапии сердечно-сосудистых заболеваний

Антагонисты кальция (АК) (син.: блокаторы кальциевых каналов), имеющие хорошую переносимость и весьма широкий спектр фармакологических эффектов, уже более 40 лет используются для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и к настоящему времени занимают одно из первых мест по частоте назначения среди препаратов, применяемых в кардиологической практике вследствие их высокой антигипертензивной эффективности, метаболической нейтральности и хорошей переносимости (Чирейкин Л.В., Шубик Ю.В., 1999; Морозова Т.Е., Захарова В.Л., 2008; Арсеньева К.Е., 2009). Для терапии артериальной гипертензии (АГ) наиболее предпочтительными являются АК — производные дигидропиридина благодаря их высокой концентрации в липидных мембранах, медленному началу и большей продолжительности действия (Арсеньева К.Е., 2008).

В основе регуляции физиологического ответа клеток сердечно-сосудистой системы лежит различная проницаемость клеточных мембран для ионов натрия, калия, кальция. Показано, что каждую секунду через один канал в клетку может поступать до 10 миллионов ионов (Князькова И.И., 1999). Ионы кальция (Ca^{2+}) являются универсальным вторичным мессенджером, необходимым для передачи информации, регулирующей клеточные функции во всех органах и тканях. Роль ионов кальция как внутриклеточного регулятора наиболее важна при осуществлении сокращения — реализации связи между электрическими и механическими процессами в миокарде, скелетной мускулатуре и гладкомышечных клетках (процесс «сопряжения возбуждения с сокращением»). Однако пусковым механизмом внутриклеточных процессов является не сам по себе Ca^{2+} , а изменение его концентрации в цитоплазме (Чирейкин Л.В., Шубик Ю.В., 1999; Арсеньева К.Е., 2009). Между наружной и внутренней поверхностью клеточных мембран существует 10^4 -кратный градиент концентрации ионов Ca^{2+} , которые в норме поступают в клетки в течение короткого времени, когда в мембране функционируют медлен-

ные кальциевые каналы. Кальциевые каналы открываются во время потенциала действия и относятся к группе потенциалзависимых. Перенос электрических зарядов по ним осуществляется с меньшей скоростью, чем по натриевым каналам, почему их и относят к медленным (Чирейкин Л.В., Шубик Ю.В., 1999).

Кальциевые каналы высокоселективны для ионов Ca^{2+} . Канал представлен как мембранная «пора» на поверхности клеточной мембраны, содержащая на входе отрицательно заряженные участки, величина и плотность заряда действуют как «селективный фильтр» для различных катионов, внутри имеются потенциалзависимые образования (сенсоры), определяющие открытие и закрытие канала на всем протяжении в зависимости от знака потенциала (положительный или отрицательный), на выходе — ворота канала. Отрицательные заряды на наружной и внутренней поверхности клеточной мембраны играют роль связывания катионов, формируют трансмембранный потенциал и, модулируя потенциалзависимый компонент каналов, контролируют величину Ca^{2+} -тока (Галанова А.С. и соавт., 2007).

Поступление избыточного количества Ca^{2+} или нарушение его выведения из клетки сопровождается нарушением специфической функции клетки (проведение, сокращение), что интегрально приводит к дефекту насосной деятельности сердца или подъему артериального давления (АД) (Галанова А.С. и соавт., 2007). Перегрузка кардиомиоцитов ионами Ca^{2+} в значительной степени ответственна за повреждение митохондрий в ишемизированном миокарде. Уменьшение количества кальция, поступающего к сократительной системе, приводит к уменьшению расщепления АТФ, расхода энергии на сокращение и потребности миокарда в кислороде. В условиях ишемии и гипоксии АК, предотвращая перегрузку кальцием, оказывают защитное действие на миокард — предупреждают функциональные и структурные повреждения кардиомиоцитов. Эти свойства АК уменьшают неблагоприятные последствия ишемии миокарда, восстанавливают нарушенный баланс между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой (Князькова И.И., 1999).

Выделяют шесть типов кальциевых каналов, но основное клиническое значение имеют каналы L- и T-типа. Все применяемые в настоящее время АК (в том числе и амлодипин) действуют на каналы L-типа. Следствием влияния АК на L-тип кальциевых каналов мембран гладкомышечных клеток сосудов является периферическая вазодилатация, которая и лежит в основе антигипертензивного эффекта этих препаратов. Преимуществами длительного применения АК являются уменьшение вызванной АГ гипертрофии сосудистой стенки и гипертрофии левого желудочка с улучшением его диастолической функции. Подгруппы АК отличаются между собой по степени выраженности влияния на сосуды и миокард. Дигидропиридиновые производные преимущественно влия-

ют на сосуды и оказывают лишь незначительное влияние на миокард. В терапевтических дозах АК не действуют на венозное русло, поэтому при их применении редко возникает ортостатическая гипотензия (Naylor W.G., 1993; Багрий А.Э., 2006; Арсеньева К.Е., 2009).

Антагонист кальция амлодипин: особенности фармакологии и применения

Один из наиболее часто назначаемых сердечно-сосудистых препаратов — амлодипин — применяют для лечения АГ и стенокардии с 1995 г. (Лутай М.И. и соавт., 2009). Амлодипин также является одним из наиболее изученных АК. Это утверждение основано на огромной базе данных доказательной медицины о наличии у препарата существенных антигипертензивных, антиангинальных, антиатеросклеротических эффектов, позитивного влияния на сердечно-сосудистый прогноз, хорошей переносимости. По количеству авторитетных рандомизированных контролируемых исследований (PRAISE-1, PRAISE-2, PREVENT, ALLHAT, VALUE, ASCOT-BPLA, в 2008 г. — ACCOMPLISH) амлодипин занимает ведущие позиции в лечении различных вариантов АГ и хронических форм ишемической болезни сердца (ИБС) (Дядык А.И. и соавт., 2008).

Среди группы АК, применяемых в терапии АГ, амлодипин считается одним из наиболее приемлемых препаратов. Влияние амлодипина (в виде блокирования медленных кальциевых каналов и снижения внутриклеточной гиперкальциемии) в 80 раз более выражено в отношении гладкомышечных клеток сосудов по сравнению с сократительным миокардом. Амлодипин имеет большую селективность в отношении коронарных и мозговых сосудов, практически лишен отрицательного инотропного эффекта и влияния на функцию синусового узла и атриовентрикулярную проводимость, что определяет его преимущество перед другими препаратами в клинической практике. Амлодипин обладает отчетливой периферической вазодилатацией, снижает потребность миокарда в кислороде, улучшает диастолическую функцию миокарда (Морозова Т.Е., Захарова В.Л., 2008; Арсеньева К.Е., 2008; 2009).

Выгодным отличием амлодипина от более ранних АК считается отсутствие у него влияния на частоту сердечных сокращений (ЧСС), повышение которой при физической нагрузке является одним из пусковых механизмов ишемии (Морозова Т.Е., Захарова В.Л., 2008). Рефлекторная тахикардия, возникающая вследствие уменьшения общего периферического сосудистого сопротивления и снижения АД, что приводит к стимуляции барорецепторов, не характерна для амлодипина благодаря постепенному началу действия и длительному периоду полувыведения. Применение амлодипина не сопровождается повышенной выработкой ренина

и альдостерона (Чирейкин Л.В., Шубик Ю.В., 1999). Амлодипин хорошо зарекомендовал себя в терапии АГ у пациентов пожилого возраста, успешно выполняя задачу снижения систолического АД (САД) и поддержания диастолического АД (ДАД) на уровне не ниже 70 мм рт. ст. Амлодипин обладает длительным действием, что позволяет применять его один раз в сутки. В диапазоне доз 2,5–10 мг/сут амлодипин вызывает существенное снижение АД. Также амлодипину присуще антиангинальное действие, в связи с этим в рекомендациях по лечению больных с АГ и стенокардией АК являются препаратами первого выбора. Установлено, что препарат эффективно снижает проявления как симптомных, так и бессимптомных эпизодов ишемии у пациентов со стабильной стенокардией при применении с другими антигипертензивными средствами (исследование CAPE). Также одним из важных преимуществ амлодипина является отсутствие синдрома отмены (Арсеньева К.Е., 2008; 2009).

Структурные особенности амлодипина обуславливают его отличные от других АК физикохимические и фармакокинетические свойства (Abernethy D.R., 1991). Будучи структурно подобным другим препаратам дигидропиридинового ряда, по химическим свойствам амлодипин отличается от типичных дигидропиридинов. В отличие от большинства препаратов этого ряда, амлодипин относительно нерастворим в органических растворителях и существует в основном в ионизированной форме при физиологических значениях pH (Hughes A.D., Wijetunge S., 1993). Связывание амлодипина с рецепторами кальциевых каналов повышается при низких значениях pH, что наблюдается в условиях ишемии (Thacker H.P., 2007). Амлодипин характеризуется высокой биодоступностью. Этот показатель колеблется в пределах 60–80% по сравнению с 3–10% у других дигидропиридинов. Для амлодипина характерно замедленное начало, очень длительный период полужизни в плазме крови (35–52 ч по сравнению с 3–6 ч у других дигидропиридинов), незначительные колебания концентрации препарата в течение суток, что делает излишним создание ретардированных форм. Время достижения максимальной концентрации амлодипина в плазме крови — от 6 до 12 ч (Abernethy D.R., 1989; Чирейкин Л.В., Шубик Ю.В., 1999; Багрий А.Э., 2006). Связывание амлодипина с белками плазмы крови составляет 95–98% (Арсеньева К.Е., 2009). Длительному периоду полужизни и поддержанию среднего эффективного уровня в плазме крови при приеме 1 раз в сутки способствуют низкий клиренс и высокий объем распределения (21 л/кг массы тела) амлодипина (Abernethy D.R., 1991). Продолжительный период полувыведения делает амлодипин оптимальным препаратом для пациентов с низкой комплаентностью, не склонных к регулярному приему лекарств. Таких больных, по данным литературы, около 40% (Чирейкин Л.В., Шубик Ю.В., 1999). Медленная скорость элиминации обуславливает высокую оральную

биодоступность и достижение стабильной концентрации амлодипина при приеме 1 раз в сутки через 1–1,5 нед (Abernethy D.R., 1992).

Амлодипин в значительной степени (около 90%) превращается в неактивные метаболиты в печени, при этом 10% неизменного вещества и 60% метаболитов экскретируется с мочой (Thacker H.P., 2007).

У пациентов пожилого возраста период полужизни амлодипина увеличен (до 48 ч). У лиц с хронической стабильной стенокардией клиренс амлодипина не отличается от здоровых добровольцев (устойчивая равновесная концентрация достигается через 6–12 ч после приема). У пациентов с циррозом печени период полужизни амлодипина существенно увеличивается (до 60 ч) (Abernethy D.R., 1989).

Единственным основным недостатком амлодипина является неблагоприятный эффект — периферические отеки. Почти 9,3% пациентов прекращают терапию амлодипином вследствие неблагоприятных эффектов, чаще всего периферических отеков (Thacker H.P., 2007).

Преимущества S(-)изомера амлодипина

До последнего времени амлодипин использовали в виде рацемической смеси право- и левовращающих изомеров. Вместе с тем установлено, что способность блокировать кальциевые каналы L-типа принадлежит преимущественно левовращающему S-энантиомеру (Лутай М.И. и соавт., 2009). Изучение амлодипина показало, что присоединение к дигидропиридиновым рецепторам является стереоселективным и связь с S(-)изомером была в 1000 раз сильнее, чем с R(+)-изомером (Zhang X.P. et al., 2002; Арсеньева К.Е., 2008).

Стереоселективность рецепторов к S(-) и R(+)-изомерам объясняет различия в клиренсе, биодоступности и клинической активности препарата. Применение чистого левовращающего фармакологически активного S(-)изомера амлодипина вместо рацемической смеси имеет важные преимущества, ведь необходимая доза и системная токсичность могут быть снижены (Арсеньева К.Е., 2008).

Вазодилатирующие свойства амлодипина присущи его S-энантиомеру. Однако R-энантиомер, будучи неактивным как АК, не является полностью фармакологически инертным (Patil P.A., Kothekar M.A., 2006). Действуя через кининзависимые механизмы, R-энантиомер амлодипина вызывает избыточный синтез оксида азота клетками эндотелия (Laufen H., Leitold M., 1994; Zhang X.P. et al., 2002). Возникающая при этом чрезмерная дилатация прекапиллярных сфинктеров нарушает прекапиллярный постуральный вазоконстрикторный рефлекс — физиологический механизм, предупреждающий развитие отеков тканей нижних конечностей в вертикальном положении. Считается, что именно присутствию R-энантиомера в рацемате амлоди-

пина обуславливает развитие наиболее характерной для препарата побочной реакции — периферических отеков, которые носят дозозависимый характер (Blankfield R.P., 2005; Лутай М.И. и соавт., 2009).

Клинические исследования показали, что отеки нижних конечностей, ассоциированные с амлодипином, исчезают у большинства пациентов при смене на S-амлодипин. Суммарная частота отеков при приеме S-амлодипина составляла 1,39%, тогда как при приеме амлодипина-рацемата этот показатель был 1,7–32%, что указывает на то, что R-компонент амлодипина главным образом ответственен за ослабление прекапиллярного постурального вазоконстрикторного рефлекса или других местных изменений, ответственных за периферические отеки при приеме амлодипина (Patil P.A., Kothekar M.A., 2006). В сравнительном рандомизированном исследовании S-амлодипина и оригинального рацемического амлодипина, выполненном в Украине, частота отеков на фоне 12-недельного лечения в вышеуказанных группах составила 1,6 и 7,8% соответственно (Воронков Л.Г., 2007).

Следует отметить, что энантиомеры амлодипина имеют и другие фармакологические различия. Например, показатель C_{max} в рацемическом препарате обеспечивается на 53% за счет S-энантиомера и на 47% — за счет его R-двойника. Длительность периода полувыведения амлодипина также связана с активностью S-изомера. AUC (величина площади под кривой зависимости концентрации от времени) для S-энантиомера составляет 59% по сравнению с 41% для R-энантиомера. Рацемический амлодипин в большей степени связан с белками плазмы крови, что несколько замедляет начало его действия по сравнению с S-препаратом. Существенные различия фармакокинетических показателей рацемата и S-энантиомера являются у пациентов пожилого возраста, для них характерна более высокая концентрация препарата в плазме крови, что также связано с действием R-изомера. У этой категории больных наблюдается и более высокий риск развития побочных реакций, в частности отеков нижних конечностей (Лутай М.И. и соавт., 2009). Так, коэффициент R(+)/S(-)плазменной концентрации амлодипина, измеренный у 3 пациентов пожилого возраста с АГ, получавших 5 мг амлодипина 1 раз в сутки на протяжении 10 дней, был выше, чем у пациентов молодого возраста (Ohmori M. et al., 2003).

R-амлодипин быстрее элиминирует из плазмы крови по сравнению с S-амлодипином. Средний конечный период полужизни R-амлодипина — 34,6 ч и S-амлодипина — 49,6 ч (Thacker H.P., 2007). Было выдвинуто предположение, что наблюдаемая энантиоселективность перорального амлодипина вызвана различиями в системной очистке крови от энантиомеров (Арсеньева К.Е., 2008).

Пероральный клиренс S-амлодипина имеет меньше различий между индивидуумами по сравнению с R-энантиомером (коэффициент вариации 25 и 52% для клиренса S- и R-энантиомеров соответственно) (Laufen H., Leitold M., 1994). Более продолжительное действие S-амлодипина по сравнению с амлодипином-рацематом за счет большего периода полужизни также способствует снижению вероятности возникновения рефлекторной тахикардии (Thacker H.P., 2007).

Для сохранения терапевтической жизнеспособности энантиомер не должен подвергаться хиральной инверсии — превращению энантиомера в его зеркальное отражение. Результаты исследований H. Laufen и соавторов (1994), B.P. Cooper и соавторов (1994) показали отсутствие R-амлодипина после приема S-амлодипина и наоборот (Patil P.A., Kothekar M.A., 2006; Thacker H.P., 2007).

Таким образом, S-амлодипин является более безопасной и более длительно действующей альтернативой существующему рацемату (Patil P.A., Kothekar M.A., 2006). Использование изолированного S(-)амлодипина — фармакологически активного изомера амлодипина вместо рацемической смеси — имеет больше преимуществ, поскольку необходимая доза и системная токсичность могут быть снижены (Арсеньева К.Е., 2008).

Проведенное в Корее рандомизированное открытое двухфазное сравнительное перекрестное исследование с участием здоровых добровольцев (18 мужчин в возрасте 20–50 лет) показало, что S-амлодипин обладает хорошей переносимостью и фармакодинамическим профилем, сопоставимым с традиционно используемым рацематом амлодипина (Park J.Y. et al., 2006).

Еще одно рандомизированное открытое двухфазное сравнительное перекрестное исследование подтвердило сопоставимость фармакокинетических и фармакодинамических свойств и профиля безопасности 5 мг S-амлодипина и 10 мг амлодипина-рацемата у здоровых добровольцев. Не отмечалось существенной разницы в фармакодинамическом профиле и клинически значимых изменениях при физикальном обследовании, анализе крови, мочи, ЭКГ, биохимических параметрах (Thacker H.P., 2007).

Клинические эффекты S(-)амлодипина: доказательная база

Данные о высоком уровне сердечно-сосудистой и общей безопасности и позитивном влиянии на сердечно-сосудистый прогноз представлены для традиционного амлодипина, который является «смесью» R- и S-изомеров. Обоснованность перенесения этих данных относительно S-амлодипина требует дальнейшего изучения (Дядюк А.И. и соавт., 2008). Проведен ряд клинических исследований для изучения клинической эффективности, безопасности и переносимости препаратов S(-)амлодипина. Одним из крупнейших исследований

в настоящее время является масштабное многоцентровое постмаркетинговое наблюдение SESA (Safety and Efficacy of S-amlodipine — безопасность и эффективность S(-)амлодипина) (Арсеньева К.Е., 2008).

Антигипертензивное и антиангинальное действие S-амлодипина подтверждается результатами клинических исследований. Показано, что для достижения оптимального терапевтического действия S-амлодипина требуются дозы препарата в 2 раза ниже. Такие данные были получены в серии небольших рандомизированных исследований (Лутай М.И. и соавт., 2009).

L. Pathak и соавторы (2004) сравнивали эффективность и переносимость 2,5 мг S-амлодипина и 5 мг амлодипина-рацемата в двойном слепом двойном имитационном¹ рандомизированном сравнительном клиническом исследовании с участием амбулаторных пациентов с АГ 1–2-й степени, не имеющих в анамнезе стенокардии, ИМ или недавнего цереброваскулярного события. Средний возраст участников составил 53,4±5,58 года. 97 пациентов получали 2,5 мг S-амлодипина и 91 — 5 мг амлодипина-рацемата. После 6 нед терапии отмечено статистически значимое ($p \leq 0,0001$) снижение САД и ДАД у пациентов, получавших 2,5 мг S-амлодипина. Такие же изменения выявлены и у пациентов второй группы. В группе получавших S-амлодипин САД, измеряемое в положении стоя, лежа и сидя, снизилось со 164,12±10,28; 165,72±10,88 и 165,24±10,66 мм рт. ст. до 144,9±7,4; 146,04±8,56 и 145,36±8,32 мм рт. ст. соответственно. В группе получавших амлодипин САД снизилось со 164,57±10,36; 166,47±10,58 и 165,81±10,54 мм рт. ст. до 154,42±6,33; 147,23±7,11 и 146,57±7,54 мм рт. ст. соответственно. ДАД, измеряемое в положении стоя, лежа и сидя, в группе получавших S-амлодипин снизилось с 99,63±6,22; 101,13±7,18 и 100,59±6,6 мм рт. ст. до 86,0±4,70; 87,18±5,20 и 86,27±5,68 мм рт. ст. соответственно. Исходные уровни ДАД в группе получавших амлодипин составляли 98,95±5,54; 100,86±6,71 и 100,38±6,38 мм рт. ст.; после лечения — 86,19±4,77; 87,52±5,44 и 87,33±5,98 мм рт. ст. соответственно.

H.P. Thacker (2007) сообщает о рандомизированном двойном слепом двойном имитационном сравнительном клиническом исследовании в параллельных группах, проведенном с целью изучения эффекта приема 2,5 мг S-амлодипина по сравнению с 5 мг амлодипина в лечении легкой и умеренной АГ с участием 50 пациентов (25 участников получали 2,5 мг

¹Двойная имитация (double dummy) — техника, позволяющая соблюсти процедуры слепого исследования при назначении двух препаратов, которые внешне не идентичны. Для проведения исследования подготавливают препараты: исследуемый активный препарат (Аа) и неотличимое от него плацебо (Ап), референтный активный препарат (Ба) и соответствующее ему плацебо (Бп). Одна группа испытуемых получает лечение (Аа + Бп), а другая — (Ба + Ап) (Ефимцева Т.К. и соавт., 2002).

S-амлодипина и 25 — 5 мг амлодипина-рацемата 1 раз в сутки на протяжении 6 нед после 2 нед приема плацебо). Результаты исследования показали эквивалентную эффективность 2,5 мг S-амлодипина и 5 мг амлодипина-рацемата в лечении легкой и умеренной АГ. После лечения среднее значение САД, измеренного в положении стоя, лежа и сидя, в группе принимавших S-амлодипин составило 130,97±11,66; 128,9±15,34 и 128,79±12,3 мм рт. ст. и ДАД — 85,18±7,68; 84,41±8,03 и 85,45±9,36 мм рт. ст. соответственно. Отмечалось также статистически значимое снижение уровня общего холестерина и триглицеридов в группе принимавших S-амлодипин, тогда как в отношении других параметров статистически значимых изменений не выявлено.

Не менее интересен российский опыт применения S(-)амлодипина. Так, в рандомизированном сравнительном клиническом исследовании S(-)амлодипина 2,5 мг и оригинального препарата, содержащего рацемический амлодипин в дозе 5 мг, на базе Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины (Москва) под руководством академика Российской академии медицинских наук, профессора Р.Г. Оганова также подтверждено преимущество S(-)амлодипина. В исследовании были включены 36 больных (8 мужчин и 28 женщин) с умеренной и мягкой АГ, получавших в течение 8 нед 2,5 мг S(-)амлодипина или 5 мг рацемического амлодипина. Отмечено более эффективное снижение АД через 4 нед терапии S(-)амлодипином в дозе 2,5 мг по сравнению с рацемическим амлодипином в дозе 5 мг, однако через 8 нед терапии гипотензивное действие 2,5 мг S(-)амлодипина и 5 мг рацемического амлодипина было сопоставимо. Также отмечалась высокая безопасность применения S(-)амлодипина (Арсеньева К.Е., 2008).

Для сравнения эффективности и безопасности 2,5 мг S(-)амлодипина и 5 мг оригинального рацемического амлодипина в лечении АГ 1-й степени проведено еще одно рандомизированное клиническое исследование. Основная группа включала 43 пациента (19 (44,2%) мужчин и 24 (55,8%) женщины), принимавших по 2,5 мг S(-)амлодипина. Средний возраст участников этой группы составил 51,90±3,87 года. В контрольной группе, состоявшей из 43 пациентов (21 (48,8%) мужчина и 22 (51,2%) женщины), получали 5 мг рацемического амлодипина. Средний возраст участников составил 52,88±3,67 года. Результаты данного исследования позволили сделать вывод, что S(-)амлодипин у больных с мягкой и умеренной АГ надежно контролирует уровень АД в течение суток, достоверно снижает среднесуточные показатели САД и ДАД, тем самым предотвращая риск развития сосудистых катастроф. Фармакокинетические методы исследования показали, что при приеме препарата S(-)амлодипин однократно в сутки в дозе 2,5 мг в крови создается максимальная равно-

весная концентрация, сопоставимая с максимальной равновесной концентрацией, полученной при приеме рацемического амлодипина в дозе 5 мг однократно (Арсеньева К.Е., 2008).

В подгруппе исследования SESA — Micro-SESA I, проведенного с целью определения эффективности и безопасности терапии S-амлодипином курсом 4 нед у 90 пациентов (46 мужчин и 44 женщины) с **изолированной систолической АГ** (ИСАГ) — 54 пациента с ИСАГ 1-й степени и 36 — 2-й степени (средний возраст участников 54,63±12,5 года) — выявлено значительное снижение САД на фоне терапии S-амлодипином в обеих группах пациентов. Так, среднее значение снижения САД составило 21,5±13,85 мм рт. ст. (95% ДИ 18,63–24,36) для общего количества пациентов с ИСАГ; 15,2±7,28 (95% ДИ 13,26–17,14) и 30,94±15,97 мм рт. ст. (95% ДИ 25,72–36,16) в подгруппах с ИСАГ 1-й и 2-й степени соответственно. Показатель ответа на лечение (responder rate) составил 74,07 и 72,22% в группе ИСАГ 1-й и 2-й степени соответственно. Отмечалась существенная корреляция между средним снижением САД и возрастом, указывающая на лучший ответ у пациентов пожилого возраста (Thacker H.P., 2007).

Эти данные особенно примечательны с учетом того, что около 65% случаев гипертонии у **лиц пожилого возраста** приходится на ИСАГ (соотношение пациентов с ИСАГ возрастает на 19% к 40 годам, на 34% — на пятом десятке, на 44% — на шестом десятке, на 51% — на седьмом десятке и на 57% у лиц старше 80 лет), а риск сердечно-сосудистых заболеваний возрастает с повышением пульсового давления (Арсеньева К.Е., 2008).

Для определения эффективности и безопасности S-амлодипина у 339 (209 мужчин и 130 женщин) пациентов пожилого возраста с АГ проведено исследование Micro-SESA II — подгруппа исследования SESA. Средний возраст участников составил 70,4±5,37 года. Все пациенты получали терапию S-амлодипином на протяжении 4 нед (260 пациентов получали по 2,5 мг S-амлодипина и 79 — по 5 мг). Результаты исследования показали, что прием S-амлодипина существенно снизил САД и ДАД у пациентов ($p < 0,0001$). САД после 28 дней терапии снизилось в среднем на 37,76±19,57 мм рт. ст. (95% ДИ 35,6–39,88); ДАД — на 17,79±12,24 мм рт. ст. (95% ДИ 16,47–19,10). Суммарный ответ на лечение составил 96,46% (Thacker H.P., 2007).

Важнейшей характеристикой антигипертензивного ЛС являются его метаболические эффекты, в частности влияние на углеводный обмен. Поскольку развитие сахарного диабета у больных с АГ значительно повышает риск сердечно-сосудистых осложнений, подбор гипотензивной терапии необходимо проводить с учетом ее влияния на риск возникновения сахарного диабета (Морозова Т.Е., Захарова В.Л., 2008). У **33 пациентов с сопутствующим сахарным диабетом**, принимавших участие

в исследовании Микро-SESA II, отмечалось более выраженное снижение САД (41,09±21,43 мм рт. ст.; $p < 0,0001$) и ДАД (24,06±18,77 мм рт. ст.; $p < 0,0001$). Также выявлено, что все 100% пациентов с сопутствующим сахарным диабетом отреагировали на лечение S(-)амлодипином снижением АД. Эти данные важны с учетом того, что примерно у 60% пациентов с сахарным диабетом в возрасте старше 75 лет развивается АГ, а в свою очередь жесткий контроль над АД у пациентов с сахарным диабетом приносит выраженную клиническую пользу (Арсеньева К.Е., 2008).

Клинические исследования антиангинальной активности S-амлодипина проводятся в настоящее время. Предварительные результаты этих исследований свидетельствуют о положительном влиянии препарата на толерантность к физическим нагрузкам у больных со стенокардией напряжения, причем в более низких дозах по сравнению с рацемическими аналогами (Лутай М.И. и соавт., 2009).

Проведенное для оценки эффективности и безопасности применения S-амлодипина исследование продемонстрировало наличие антиангинального эффекта у S-амлодипина у **25 нормотензивных пациентов со стенокардией** и положительными результатами стресс-теста. Все участники получали S-амлодипин 2,5 или 5 мг на протяжении 8 нед. Отмечено существенное снижение частоты приступов стенокардии. Способность пациентов переносить физическую нагрузку увеличилась с 329,13±23,04 с до 365±26,78 с (95% ДИ 12,62–58,14; $p < 0,0001$). Время до развития снижения сегмента ST на 1,5 мм увеличилось с 273,77±20,32 с до 277,21±28 с и максимальная достигнутая полезная нагрузка возросла с 6,93±0,5 до 7,29±0,48 метаболических единиц² (Thacker H.P., 2007).

А.И. Дядык и соавторы (2008) сообщают, что в проведенном ими исследовании при применении монотерапии S-амлодипином целевые уровни АД (ниже 140/90 мм рт. ст. в целом, а для лиц с ИБС и хронической болезнью почек (ХБП) — ниже 130/80 мм рт. ст.) были достигнуты у 24 (75%) пациентов, при его использовании в качестве компонента комбинированного лечения — еще в 5 случаях, суммарно — в 29 (90,6%) наблюдениях. Отмечена также динамика клинических проявлений стабильной стенокардии, исходно имевшей место у 15 из обследованных пациентов. В 11 случаях на фоне терапии выявили отчетливое улучшение клинической картины, что проявлялось в уменьшении количества, продолжительности и выраженности ангиальных эпизодов и снижении потребности в применении короткодействующих нитратов.

В процессе терапии не было значимых изменений уровней глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, мочевины,

²Метаболическая единица или метаболический эквивалент (*metabolic equivalents — METs*) — один MET равен 3,5 мл/кг/мин, что соответствует потреблению кислорода мужчиной массой тела 70 кг в положении сидя в состоянии покоя (Jette M. et al., 1990).

креатинина сыворотки крови, а также скорости клубочковой фильтрации (для всех сравнений признаков $p > 0,05$).

Отдельно проанализированы антигипертензивные эффекты и переносимость S-амлодипина в группах больных с АГ и сахарным диабетом, больных с АГ на фоне ХБП. В обеих группах препарат демонстрировал высокую антигипертензивную эффективность (40–60% пациентов с достижением целевых уровней АД); незначительное влияние на ЧСС (соответственно на 2,9±0,9 и 3,4±1,7 уд./мин через 6–7 мес по данным мониторинга ЭКГ) и удовлетворительную переносимость (с отсутствием существенного влияния на уровень креатинина крови, скорость клубочковой фильтрации, гликемию).

В мультицентровом клиническом исследовании с участием 228 пациентов с АГ легкой и умеренной степени тяжести выявили существенное снижение АД при применении фиксированной комбинации 2,5 мг S-амлодипина и 50 мг ателолола 1 раз в сутки в течение 4 нед. САД снизилось с 166,91±17,81 мм рт. ст. до 145,97±14,85 ($p < 0,0001$) на 14-й день лечения и до 132,87±11,75 81 мм рт. ст. ($p < 0,0001$) — на 28-й день. ДАД снизилось с 101,98±9,15 до 91,1±8,85 мм рт. ст. ($p < 0,0001$) на 14-й день лечения с дальнейшим снижением до 83,66±6,99 81 мм рт. ст. ($p < 0,0001$) — на 28-й день. ЧСС снизилась с 84,96±8,57 до 79,21±6,65 мм рт. ст. на 14-й день и до 75,31±5,78 мм рт. ст. — на 28-й день. Побочные эффекты терапии не выявлены. До начала исследования у 64 пациентов отмечались отеки, у 1 — головная и у 2 — мышечная боль. После 1 мес терапии вышеуказанные эффекты не отмечались (Thacker H.P., 2007).

Проведенное проспективное открытое клиническое исследование с участием 82 пациентов с АГ легкой и умеренной степени тяжести показало эффективность и безопасность фиксированной комбинации 2,5 мг S-амлодипина и 50 мг лозартана, принимаемой 1 раз в сутки в течение 28 дней, в терапии данной патологии. Согласно результатам исследования САД снизилось с 170,02±17,6 до 135,28±9,04 мм рт. ст.; ДАД — с 101,53±6,37 до 86,46±5,52 мм рт. ст.; ЧСС снизилась с 89,62±9,8 до 80,34±4,35 уд./мин. Неблагоприятные эффекты, включая отеки нижних конечностей (лодыжек), не отмечались (Thacker H.P., 2007).

В рандомизированных клинических исследованиях с S-амлодипином неблагоприятных реакций не отмечалось. Постмаркетинговые наблюдения с участием 4089 пациентов (SESA — 1859 и SESA II — 2230 участников) также подтвердили безопасность и переносимость S-амлодипина. На основе доступных клинических данных у <2% пациентов выявлены следующие неблагоприятные события: головокружение (0,05%), тахикардия (0,05%, что на порядок ниже, чем при приеме рацемического амлодипина — 0,5% по результатам исследования CAPE, 1994), кашель (0,05%), головная боль (0,43%), затруднение дыха-

ния (0,1%), подавленность (0,05%) и одутловатость лица (0,05%) (Воронков Л.Г., 2007; Thacker H.P., 2007).

Также проведен сравнительный анализ побочных эффектов S-амлодипина и других АК в исследовании с участием 51 пациента с АГ легкой и умеренной степени тяжести, отмечавших побочные эффекты при приеме других АК. После назначения 2,5–5 мг/сут S-амлодипина курсом 8 нед индекс побочных эффектов (index of side-effects) составил 105 при приеме других АК по сравнению с 10 — при приеме S-амлодипина. В клинических исследованиях не выявлены лекарственные взаимодействия при комбинации S-амлодипина с ацетилсалициловой кислотой, нитратами, блокаторами бета-адренорецепторов, статинами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, блокаторами H₂-рецепторов гистамина и ингибиторами протонного насоса (Thacker H.P., 2007).

Таким образом, при применении S(-)амлодипина в терапии АГ препарат хорошо переносится пациентами. Монотерапия S(-)амлодипином не вызывает активации симпатоадреналовой системы, не влияет на метаболизм сахара и общего холестерина, не повышает уровень креатинина в крови, что позволяет назначать этот препарат при лечении АГ у больных сахарным диабетом, атерогенной дислипидемией, почечной недостаточностью. При сравнении с рацемическим амлодипином препарат оказывает более выраженный антигипертензивный эффект через 4 нед применения при минимальном риске развития периферических отеков, а также обладает метаболической нейтральностью и клинической прогнозируемостью (Арсеньева К.Е., 2008).

Литература

Алексеев В.В. (1998) Оптическая изомерия и фармакологическая активность лекарственных препаратов. Соросовский образовательный журнал ХИМИЯ, 1: 49–55.

Арсеньева К.Е. (2008) S(-)амлодипин: новые возможности фармакотерапии артериальной гипертензии. РМЖ, 16(21): 1466–1496.

Арсеньева К.Е. (2009) Применение амлодипина в кардиологической практике. РМЖ, 17(8): 610–613.

Багрий А.Э. (2006) Роль блокаторов кальциевых каналов в лечении пациентов с артериальной гипертензией. Укр. кардіол. журн., 1д.

Воронков Л.Г. (2007) Клиническое использование хиральных молекул как новое направление в кардиоваскулярной медицине. Здоров'я України, 21/1 (додатковий): 31–32.

Галанова А.С., Осия А.О., Шилов А.М. (2007) Патофизиологические аспекты блокаторов кальциевых каналов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. РМЖ, 20: 1494–1497.

Дядык А.И., Багрий А.Э., Щукина Е.В. и др. (2008) Применение S-амлодипина в лечении больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Здоров'я України, 23–24: 54–55.

Ефимцева Т.К., Спасокукоцкий А.Л., Миронова О.В. (ред.-сост.) (2002) Надлежащая клиническая практика. Глоссарий. Укр. мед. часопис, 2(28): 129–160 (<http://www.umj.com.ua/archive/28/794.html>; http://www.umj.com.ua/archive/28/pdf/794_rus.pdf)

Князькова И.И. (1999) Современное состояние проблемы клинического применения антагонистов кальция дигидропиридинового ряда. Провизор, 13:

Лутай М.И., Лысенко А.Ф., Моисеенко О.И. (2009) Использование оптических изомеров известных сердечно-сосудистых средств — путь к повышению их эффективности и переносимости. Укр. кардіол. журн., 4:

Морозова Т.Е., Захарова В.Л. (2008) Место амлодипина в кардиологической практике. Лечащий врач, 2: 14–17.

Черних В.П. (ред.) (2005) Фармацевтична енциклопедія, МОПІОН, Київ, 845 с.

Чирейкин, Л.В., Шубик, Ю.В. (1999) Амлодипин. Вест. аритмолог, 14: 63–70.

Abernethy D.R. (1989) The pharmacokinetic profile of amlodipine. Am. Heart J., 118(5 Pt. 2):1100–1103.

Abernethy D.R. (1991) Amlodipine: pharmacokinetic profile of a low-clearance calcium antagonist. J. Cardiovasc. Pharmacol., 17(Suppl. 1):S4–7.

Abernethy D.R. (1992) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine. Cardiology, 80(Suppl. 1): 31–36.

Birkett D.J. (1989) Racemates or enantiomers: regulatory approaches. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 16(6): 479–483.

Blankfield R.P. (2005) Fluid matter in choosing antihypertensive therapy: a hypothesis that the data speak volumes. J. Amer. Board. Farm. Pract., 18: 113–124.

Burke D., Henderson D.J. (2002) Chirality: a blueprint for the future. Br. J. Anaesth., 88: 563–576.

FDA (2005) Development of new stereoisomeric drugs. <http://www.fda.gov/Drugs/Guidance-ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm122883.htm>.

Gurjar M. (2007) The future lies in chiral purity: A perspective. J. Indian Med. Assoc., 105(4): 177–178.

Hughes A.D., Wijetunge S. (1993) The action of amlodipine on voltage-operated calcium channels in vascular smooth muscle. Br. J. Pharmacol., 109: 120–125.

Jette M., Sidney K., Blumchent G. (1990) Metabolic equivalents (METS) in exercise testing, exercise prescription, and evaluation of functional capacity. Clin. Cardiol., 13: 555–565.

Kulig K., Nowicki P., Malawska B. (2004) Influence of the absolute configuration on pharmacological activity of antihypertensive and antiarrhythmic drugs. Pol. J. Pharmacol., 56: 499–508.

Laufen H., Leitold M. (1994) Enantioselective disposition of oral amlodipine in healthy volunteers. Chirality, 6(7): 531–536.

Lennard M.S. (1991) Clinical pharmacology through the looking glass: reflections on the racemate vs enantiomer debate. Br. J. Clin. Pharmacol., 31: 623–625.

Naylor W.G. (1993) Pharmacological aspects of calcium antagonism. Short term and long term benefits. Drugs, 46(Suppl. 2): 40–47.

Ohmori M., Arakawa M., Harada K. et al. (2003) Stereoselective pharmacokinetics of amlodipine in elderly hypertensive patients. Am. J. Ther., 10(1): 29–31.

Park J.Y., Kim K.A., Park P.W. et al. (2006) 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., 28(11): 1837–1847.

Pathak L., Hiremath, Kerkar P.G., Manade V.G. (2004) 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, 52: 197–202.

Patil P.A., Kothekar M.A. (2006) Development of safer molecules through chirality. Indian J. Med. Sci., 60: 427–437.

Thacker H.P. (2007) S-amlodipine — The 2007 Clinical Review. J. Indian Med. Assoc., 1005: 180–190.

Zhang X.P., Loke K.E., Mital S. et al. (2002) Paradoxical release of nitric oxide by an L-type calcium channel antagonist, the R+ enantiomer of amlodipine. J. Cardiovasc. Pharmacol., 39(2): 208–214.

□

Реферативна інформація

FDA сообщат о случаях панкреатита при применении ситаглиптина

По материалам www.fda.gov; www.merck.com

25 сентября Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration — FDA) объявило, что обновит информацию о назначении противодиабетических препаратов Januvia™/Янувия (ситаглиптин, «Merck&Co.») и Janumet™ (ситаглиптин + метформин, «Merck&Co.») согласно результатам постмаркетинговых исследований их применения. Согласно этим данным в 88 случаях у пациентов, принимавших Januvia в период между октябрём 2006 г. и февралем 2009 г., отмечали развитие острого панкреатита, сообщили в FDA.

Поскольку острый панкреатит ассоциирован с высокой заболеваемостью и смертностью, раннее признание рисков применения препаратов в развитии этого острого состояния важно для сокращения неблагоприятных исходов. Поэтому управление рекомендует пересмотреть информацию в инструкции.

Обновленная маркировка к данным лекарственным средствам будет включать информацию о постмаркетинговых сообщениях, а также о том, что применение ситаглиптина не было изучено у пациентов с панкреатитом в истории болезни. Таким образом, неизвестно, подвергается ли данная группа пациентов, принимающих ситаглиптин или комплекс ситаглиптина и метформина, повышенному риску развития панкреатита, — сообщает сайт FDA.