

Interakcia 1,4-dihydropyridínov s iónovými kanálmi

VEIZEROVÁ L., SVĚTLÍK J., KETTMANN V.

Univerzita Komenského, Farmaceutická fakulta, Katedra farmaceutickej analýzy a nukleárnej farmácie, Bratislava

Došlo: 3. prosince 2007 / Prijato: 14. ledna 2008

SÚHRN

Interakcia 1,4-dihydropyridínov s iónovými kanálmi

Farmakológia dihydropyridínov v oblasti kardiovaskulárneho systému je podrobne prebádaná a účinky na Ca^{2+} kanál L-typu sú dobre zmapované a detailne spracované. Menej známých údajov existuje o pôsobení dihydropyridínov na ďalších typoch vápnikových kanálov. Cieľom tohto článku je priniesť informácie o pôsobení dihydropyridínových derivátov na iné typy napäťovo riadených vápnikových kanálov a tiež na Na^+ a K^+ kanály.

Kľúčové slová: Ca^{2+} kanály – blokátory N-kanálov – blokátory T-kanálov – 1,4-dihydropyridíny

Čes. slov. Farm., 2008; 57, 58–62

SUMMARY

Interaction of 1,4-dihydropyridines with ion channels

The pharmacology of dihydropyridines in the cardiovascular system is widely known and the effects on L-type channels are well researched. There is far less information about the action of dihydropyridines on other classes of voltage-gated calcium channels. This article aims to bring more information about dihydropyridine derivatives action on voltage-gated calcium channels or on Na^+ and K^+ channels.

Key words: Ca^{2+} channels – N-channel blockers – T-channel blockers – 1,4-dihydropyridines

Čes. slov. Farm., 2008; 57, 58–62

Má

Napäťovo riadené vápnikové kanály sú zodpovedné za spriahnutie elektrického signálu na povrchu buniek s fyziologickými dejmi vo vnútri buniek ¹⁾. Tento typ kanálov reaguje na zmenu membránového potenciálu a je otváraný depolarizáciou bunkovej membrány ²⁾.

1,4-dihydropyridíny predstavujú jednu z hlavných skupín blokátorov vápnikových kanálov, ktorá okrem nifedipínu zahŕňa veľké množstvo zlúčenín druhej a tretej generácie. Tieto zlúčeniny sú využívané v klinickej praxi pri terapii chorôb kardiovaskulárneho systému, ako napr. hypertenzia a angína pectoris. Ich účinok spočíva v inhibícii L-typu napäťovo riadených vápnikových kanálov v srdci a v hladkej svalovine ciev. L-typ napäťovo riadených vápnikových kanálov je však len jedným podtypom veľkej skupiny, ktorú na základe funkčných a farmakologických charakteristík rozdeľujeme do viacerých tried (L, T, P/Q a R-typ) ^{3, 4)}.

Vápnikové kanály sú ďalej súčasťou veľkej skupiny napäťovo riadených kanálov, zahrňujúcej sodíkové a draslíkové kanály zdieľajúce štruktúrnu a funkčnú homológiu ^{5, 6)}.

Keďže účinky 1,4-dihydropyridínov na L-typ vápnikových kanáloch sú známe a detailne spracované, výskum sa v súčasnosti orientuje na hľadanie a aplikáciu 1,4-dihydropyridínových zlúčenín aktívnych na inom ako L-type vápnikových kanálov.

Účinok 1,4-dihydropyridínov na T-typ kanály

Nízkovoltážne napäťovo riadené vápnikové kanály T-typu (transient channel), aktivované malou depolarizáciou buniek, sú prítomné v kardiovaskulárnom, neuronálnom a endokrinnom systéme ⁷⁾. Sprostredkujú dôležité procesy v excitabilných

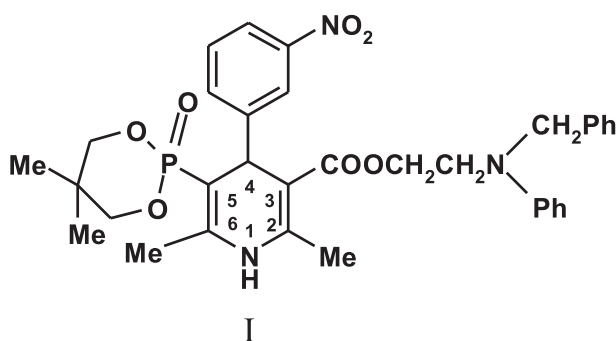
Adresa pro korespondenci:

Mgr. Lucia Veizerová
Katedra farmaceutickej analýzy a nukleárnej farmácie FaF UK
Odbojárov 10, 832 32, Bratislava, Slovenská republika
e-mail: veizerova@fpharm.uniba.sk

a neexcitabilných bunkách ako napríklad rast neuritov, reguláciu srdcovej pacemakerovej aktivity, fertilizáciu, reguláciu krvného tlaku a transmisii signálov bolesti^{8,9)}. Ich zlá funkcia je príčinou viacerých porúch ako napr. absenčná epilepsia v detstve a autistické poruchy^{10, 11)}. V súčasnosti sa dostávajú do pozornosti ako nové terapeutické ciele v liečbe rôznych kardiovaskulárnych ochorení (arytmia, zlyhanie srdca) alebo neuronálnych porúch (epilepsia, bolesť). Inhibícia T-kanálov taktiež môže viesť k dlhodobej ochrane orgánov zlepšením lokálnej mikrocirkulácie a redukcii vedľajších hormonálnych efektov⁷⁾.

Okrem 1,4-dihydropyridínov existuje veľké množstvo zlúčenín, ktoré blokujú T-typ kanály in situ. Patria sem divalentné a trivalentné kationy, najmä Ni^{2+} a Cd^{2+} , malé peptidy (ω -agatoxín IIIA), deriváty sukcinimidu (ethosuximid), deriváty difenylbutylpiperidínu (penfluridol), anestetiká (isoflurane), barbituráty (pentobarbital), benzodiazepíny, fenylalkylamíny (verapamil), pyrazínové diuretikum amilorid, tetrazolový derivát mibefradil a sulfónamidový derivát zonisamid¹²⁾. Žiadna z týchto zlúčenín však nie je absolútne selektívna pre diskutovaný T-typ a väčšina z nich ovplyvňuje aj iné iónové kanály a transportéry.

Účinok 1,4-dihydropyridínov na T-typ kanálov bol skúmaný v mnohých štúdiách ¹³⁾. 1,4-dihydropyridínové inhibítory vápnikových kanálov pôsobiace na L kanály väčšinou neinhibujú T-kanály okrem niektorých dihydropyridínov majúcich duálne inhibičné vlastnosti na L- aj T-kanáloch ¹⁴⁾. Efonidipín (I) je antihypertenzívna a antianginózna látka s dihydropyridínovou štruktúrou, ktorá inhibuje L i T kanály.

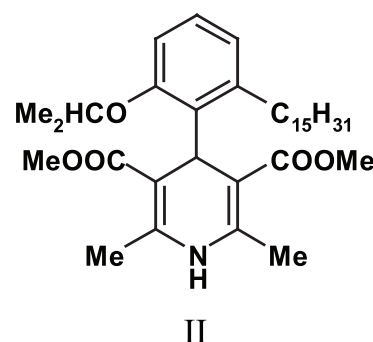


Efonidipín

Blokáda T-kanálov je zodpovedná za jeho lepší klinický profil, t.j. minimálnu reflexnú tachykardiu a renálnu protekciu. Efonidipín má v porovnaní s ostatnými dihydropyridínovými zlúčeninami objemný bočný reťazec v polohách C3 a C5 dihydropyridínového kruhu. V polohe C5 je fosfátová skupina na rozdiel od karboxymetylésterového bočného reťazca prítomného vo väčšine dihydropyridínových vápnikových blokátorov. Bolo dokázané, že fosfátová skupina v C5 je dôležitá pre charakteristický farmakologický profil efonidipínu, t.j. inhibíciu T-kanálov, predĺženie plateau sinoatriálneho akčného potenciálu a vysokú negatívnu chronotropnú potenciu ^{15, 16}.

Niektoré dihydropyridíny využívané v klinickej praxi majú chirálne centrum na C4 atóme dihydropyridínového kruhu, ktorého konfigurácia môže týmto ovplyvniť farmakologické vlastnosti zlúčeniny. Furukawa et al.¹⁷⁾ nedávno na rekombinantných T-kanáloch exprimovaných v *Xenopus oocytes* dokázali, že R(-)enantiomér efonidipínu selektívne inhibuje T-kanály, zatiaľ čo racemát efonidipínu nevykazuje antagonistickú aktivitu voči N, P a Q typu. Tanaka et al.¹⁸⁾ neskôr dokázali inhibíciu T-kanálov aj v natívnom myokarde guinejského morčata a zistili, že blokáda L-kanálu efonidipínom môže byť priradená S(+)-enantioméru. R(-)-efonidipín sa teda zdá byť špecifickým inhibítorom T-typu vápnikových kanálov, čo by mohlo byť využité v ich ďalších štúdiách a pri vývoji efektívnejších a bezpečnejších liečiv⁷⁾.

Ďalšou významnou skupinou vykazujúcou inhibičné účinky na T-type vápnikových kanáloch sú nové 1,4-dihydropyridíny obsahujúce 2,6-disubstituované fenylové skupiny s pentadecylovou skupinou v polohe 6



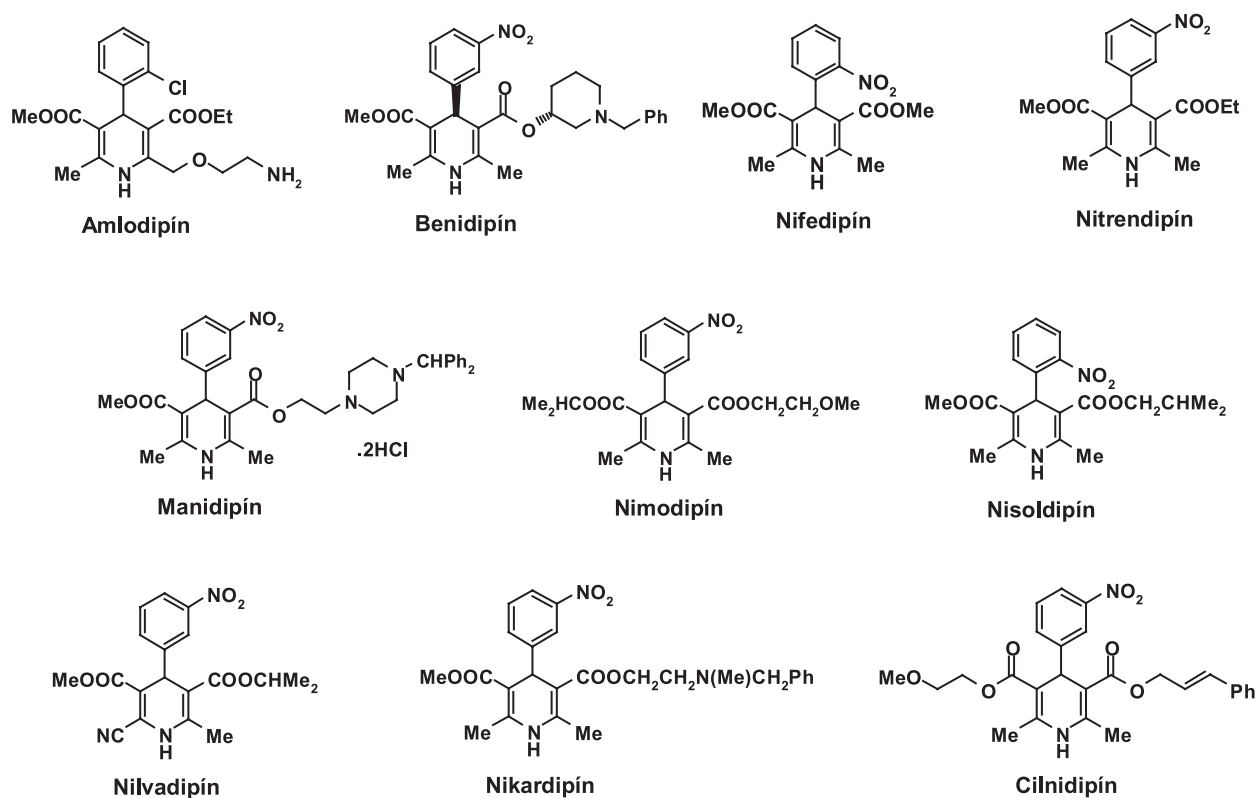
PPK 5

benzénového jadra, ktoré sa vyznačujú významnou T : L selektivitou ¹⁹⁾. Napr. PPK 5 (II) je 40 násobne selektívnejší voči T-kanálom.

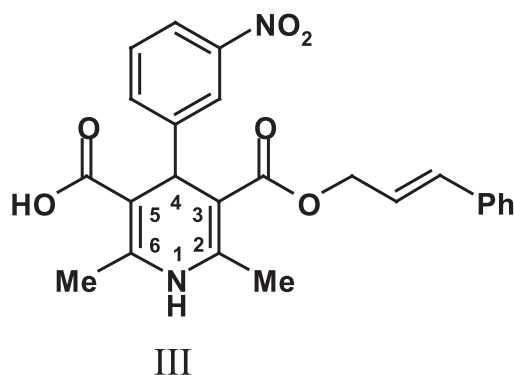
Predpokladá sa, že aromatické časti slúžia na včlenenie zlúčeniny do kanálového proteínu, zatiaľ čo dlhý pentadecylový retazec je zodpovedný za inhibičný efekt (fyzikálna inhibícia iónového prúdenia). Dialkyl 1,4-dihydro-4-(2'-alkoxy-6'-pentadecylphenyl)-2,6-dimetyl-3,5-pyridín dikarboxyláty tak môžu byť vhodnými kandidátmi pre vývoj špecifických blokátorov T-kanálov a môžu prispieť k vývoju nových terapeutík na liečbu ochorení ako napr. epilepsia ²⁰⁾.

Účinok 1,4-dihydropyridínov na N-tyt kanály

N-ty (neuronálne) kanály patria do skupiny vysokovoltážnych napäťovo riadených vápnikových kanálov, ktorých výskyt je rozšírený v sympatických nervových zakončeníach. Ich funkcia úzko súvisí s neuroprotektiou a neuropatickou bolesťou ^{21, 22)}. Viaceré štúdie na zvieracích modeloch dokázali, že blokádou týchto kanálov možu byť potlačené patologické procesy pri poraneniach mozgu a následnej ischémii ^{23, 24)}. Medzi selektívne blokátory N-typu kanálov nedihydropyridínového typu patria malé peptidické



Obr. 1. 1,4-dihydropyridínové blokátory vápnikových kanálov



APJ 2708

zlúčeniny ω -conotoxín GVIA, MVIIC, CVID (v klinickom výskume v Austrálii), MVIIA a jeho syntetická verzia Ziconotid²⁵⁾. N-kanály sú tiež účinne blokované derivátmi difenylbutylpiperidínov, najmä piperidínovými derivátmi s orálnou analgetickou aktivitou²⁶⁾, ďalej molekulami s dlhým alkylovým reťazcom (farnesol)²⁷⁾ a zlúčeninou PD173212 (vyrobená spojením N,N disubstituovaného leucínu a tyrozínaminu)²⁶⁾.

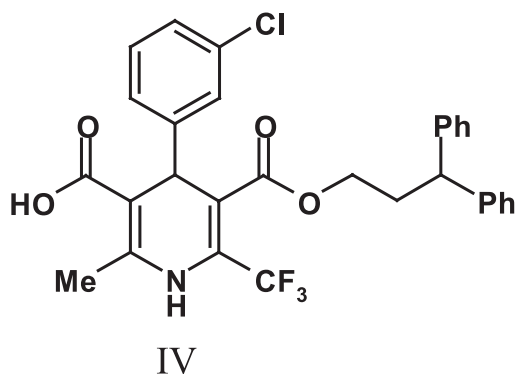
Skoršie štúdie skúmajúce účinok 1,4-dihydropyridínov na N-tyt kanáloch potvrdili, že tieto látky sa vyznačujú veľmi malou alebo žiadnou selektivitou voči tomuto typu kanálov^{28–30)}. V komparatívnej analýze účinku desiatich 1,4-dihydropyridínov (amlodipín, benidipín, nifedipín,

nitrendipín, manidipín, nimodipín, nisoldipín, nilvadipín, nikardipín a cilnidipín) (obr. 1) na kardiálne L- a sympatické neuronálne N-kanály iba cilnidipín vykazuje určitý druh selektivity voči N-tytu³¹⁾.

Cilnidipín, duálny blokátor L/N-kanálov, je bežne používaný na liečbu esenciálnej hypertenzie. Okrem kardiovaskulárneho pôsobenia vykazuje aj neuroprotektívne a analgetické účinky, ktoré vyplývajú z inhibície N-kanálov³²⁾. Cilnidipín predstavuje primárnu molekulu pri vývoji selektívnejších a účinnejších antagonistov N-tytu vápnikových kanálov. Bolo dokázané, že jeho karboxylový derivát APJ 2708 (III) s analgetickým účinkom *in vivo* vykazuje v porovnaní s cilnidipínom rovnakú aktivitu voči N-kanálom, ale menšiu aktivitu voči L-kanálom²¹⁾.

Obmieňanie 1,4-dihydropyridínu APJ 2708 v polohách 4,5 a 6 viedlo k objaveniu nových blokátorov N-kanálov, ktoré sa prejavujú v menšej miere účinkami na kardiovaskulárny systém ako cilnidipín a APJ 2708. Najslubnejším z nich je 5-(3,3-difenylpropylester) kyseliny 4-(3-chlorofenyl)-2-metyl-6-trifluorometyl-1,4-dihydropyridín-3,5 dikarboxylovej (IV), ktorý má ekvipotentnú aktivitu voči N-kanálom a 1600× nižšiu aktivitu voči L-kanálom ako cilnidipín. Vykazuje rovnakú orálnu analgetickú aktivitu ako cilnidipín²¹⁾.

N-kanály sú potenciálnou cieľovou skupinou pre vývoj analgetík. Inhibitory N-kanálov teda predstavujú dôležitú skupinu látok, ktorá môže byť využitá pri terapii neuropatickej bolesti. Na ich vývoji sa v súčasnosti intenzívne pracuje^{32a)}.



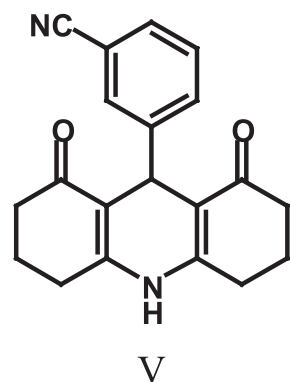
IV
5-(3,3-difenypropylester) kyseliny 4-(3-chlorofenyl)-2-metyl-6-trifluorometyl-1,4-dihydropyridín-3,5 dikarboxylovej

Účinok 1,4-dihydropyridínov na iné typy napätovo riadených vápnikových kanálov

V súčasnosti nie sú známe deriváty dihydropyridínov, ktoré by blokovali P/Q- a R-typ kanálov. Jediným doposiaľ známym selektívnym blokátorom P/Q-kanálov je peptidická zlúčenina ω -agatoxín IVA pozostávajúca zo 48 aminokyselín izolovaná z pavučiny pavúka *Agenopsis aperta*³³⁾. Za selektívny inhibítor R-kanálov bol spočiatku považovaný toxín SNX-482 izolovaný z jedu tarantule *Hysterocrates gigas*³⁴⁾. Neskoršie štúdie však dokázali, že táto zlúčenina inhibuje aj L-typ vápnikové kanály³⁵⁾.

Účinok 1,4-dihydropyridínov na draslíkových napätovo riadených kanáloch

Draslíkové kanály predstavujú veľkú štruktúrne a funkčne rôznorodú skupinu. Ich farmakológia je veľmi komplexná. 1,4 dihydropyridíny vykazujú aktivitu voči viacerým podskupinám draslíkových kanálov. Najviac preskúmanou skupinou je skupina dihydropyridínov pôsobiacich na vápnikom aktivované K⁺ kanály, pre ktorú je známy vzťah štruktúry a účinku, pričom aktivita je pozorovaná už na submikromolárnej úrovni³⁶⁾. Ellory dokázal, že ním študovaná skupina 1,4-dihydropyridínov je účinnejšia na Ca²⁺ aktivovaných K⁺ kanáloch v ľudských erytrocytoch ako na L-kanáloch v hladkom svalu³⁷⁾. Ďalej bolo dokázané, že nifedipín, v praxi používaný ako vazorelaxans, vykazuje antagonistické



ZM 244085

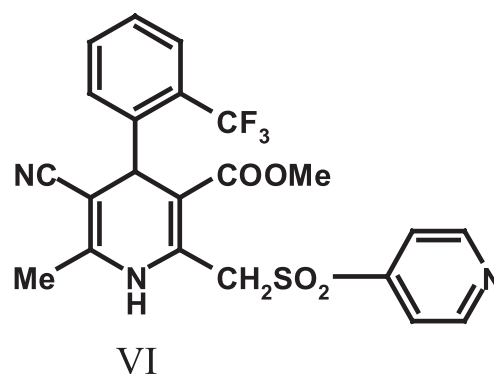
účinky na L-type Ca²⁺ kanáloch a agonistické účinky na Ca²⁺ aktivovaných K⁺ kanáloch³⁸⁾. Aktivita na draslíkových kanáloch je stereoselektívna, to znamená, že (+)-enantiomér funguje ako agonista, zatiaľ čo (-)-enantiomér ako antagonistu.

Zvlášť zaujímavou je skupina 1,4-dihydropyridínov s agonistickým účinkom na ATP-senzitívnych draslíkových kanáloch. Aktivátory draslíkových kanálov predstavujú nové a užitočné liečivá pre terapiu inkontinencie moču³⁹⁾. Zlúčenina ZM 244085 (V) je účinnejšia na tomto type kanálov ako na L-type vápnikových kanáloch v hladkom svalu⁴⁰⁾. Hybridy 1,4-dihydropyridínového jadra a pinacidilu podobnej jednotke tiež vykazujú Ca²⁺ antagonistické vlastnosti a K⁺_{ATP} aktivačné vlastnosti⁴¹⁾.

Účinok 1,4-dihydropyridínov na sodíkových kanáloch

Viacero skorších štúdií dokázalo, že 1,4-dihydropyridíny môžu blokovať napätovo riadené Na⁺ kanály⁴²⁾. Yatani a Brown zistili, že nitrendipín interaguje s napätovo riadenými Na⁺ kanálmi v srdcovom svalu potkana. Interakcia podobná pre L-typ Ca²⁺ kanálov v srdci sa však deje s 1000x menšou účinnosťou⁴³⁾.

Zaujímavou dihydropyridínovou zlúčeninou je PD 122860 (VI) vyznačujúci sa duálnym účinkom. Vedľa antagonistického účinku na Ca²⁺ kanáloch pôsobí aj ako aktivátor na Na⁺ kanáloch. Zatiaľ čo oba enantioméry tejto zlúčeniny sú aktivátormi sodíkových kanálov, za antagonistický účinok na vápnikových kanáloch je zodpovedný (+)-enantiomér tejto zlúčeniny⁴⁴⁾.



PD 122860

ZÁVER

V súčasnosti disponujeme poznatkami, ktoré dokazujú, že účinok 1,4-dihydropyridínov nie je obmedzený len na L-typ napätovo riadené vápnikové kanály, pretože ako bolo vyššie diskutované, tieto zlúčeniny pôsobia nielen na N- a T-typ tejto skupiny kanálov, ale sú tiež aktívne na sodíkových i draslíkových kanáloch. Špecifické inhibítory N- a T-typu napätovo riadených vápnikových kanálov môžu významne prispieť k vývoju nových terapeutík pre liečbu neuropatickej bolesti, resp. epilepsie.

Práce byla realizovaná v rámci grantových projektů 1/4298/07 a 1/4299/07 VEGA Ministerstva školstva SR a grantu UK 45/2007.

LITERATÚRA

1. **Catterall, W. A.**: Pharmacol. Rev., 2005; 57, 411–425.
2. **Josephson, I. R. et al.**: Biophys. J., 2002; 83, 2575–2586.
3. **Triggle, D. J.**: Drug. Dev. Res., 2003; 58, 5–17.
4. **Ertel, E. A. et al.**: Neuron, 2000; 25, 533–535.
5. **Hofmann, F. et al.**: Rev. Biochem. Physiol., 1999; 139, 33–88.
6. **Yu, F. H., Catterall, W. A.**: Sci. STKE, 2004; 253, 15.
7. **Tanaka, H., Shigenobu, K.**: J. Pharmacol. Sci., 2005; 99, 214–220.
8. **Hamid, J. et al.**: Neuroscience, 2006; 143, 717–728.
9. **Ono, K., Iijima, T.**: J. Pharmacol. Sci., 2005; 99, 197–204.
10. **Vitko, I. et al.**: J. Neurosci., 2005; 25, 4844–4855.
11. **Splawski, I. et al.**: J. Biol. Chem., 2006; 281 (31), 22085–22091.
12. **Yunker, A. M. R.**: J. Bioenerg. Biomembr., 2003; 35, 6, 577–598.
13. **Hagivara, N. et al.**: J. Physiol., 1988; 395, 233–253.
14. **Heady, T. N. et al.**: Jpn. J. Pharmacol., 2001; 85, 339–350.
15. **Masuda, Y. et al.**: Cardiovasc. Drug Rev., 1994; 12, 123–135.
16. **Masumiya, H. et al.**: Eur. J. Pharmacol., 1998; 349, 351–357.
17. **Furukawa, T. et al.**: Br. J. Pharmacol., 2004; 143, 1050–1057.
18. **Tanaka, H. et al.**: J. Pharmacol. Sci., 2004; 96, 499–501.
19. **Kumar, P. H. et al.**: Mol. Pharmacol., 2002; 61, 649–658.
20. **Triggle, D. J.**: Mini Rev. Med. Chem., 2003; 3, 215–223.
21. **Yamamoto, T. et al.**: Bioorg. Med. Chem. Lett., 2006; 16, 798–802.
22. **Mori, Y. et al.**: Trends Cardiovasc. Med., 2002; 12, 270–275.
23. **Saegusa, H. et al.**: T. EMBO J., 2001; 20, 2349–2354.
24. **Perez-Pinzon, M. A. et al.**: J. Neurol. Sci., 1997; 153, 22–28.
25. **Doering, C. J., Zamponi, G. W.**: J. Bioenerg. Biomembr., 2003; 35 (6), 491–505.
26. **Hu, L. Y. et al.**: J. Med. Chem., 1999; 42, 4239–4249.
27. **Roullet, J. B. et al.**: J. Biol. Chem., 1999; 274, 25439–25446.
28. **Murai, Y. et al.**: Brain Res., 2000; 854, 6–10.
29. **Murakami, M. et al.**: Eur. J. Pharmacol., 2000; 419, 175–181.
30. **Hu, W. Y. et al.**: J. Cardiovas. Pharmacol., 2001; 38, 450–459.
31. **Uneyama, H. et al.**: Eur. J. Pharmacol., 1999; 373, 93–100.
32. **Takahara, A. et al.**: Hypertens. Res., 2003; 26, 741–752.
- 32a. **Altier, Ch., Zamponi, G. W.**: Trends Pharmacol. Sci., 2004; 29, 465–470.
33. **Mintz, I. M. et al.**: Nature, 1992; 355, 827–829.
34. **Newcomb, N. et al.**: Biochemistry, 1998; 37, 15353–15362.
35. **Bourinet, E. et al.**: Biophys. J., 2001; 81, 79–88.
36. **Ellory, J. C. et al.**: FEBS Letts., 1992; 296, 219–221.
37. **Ellory, J. C. et al.**: Brit. J. Pharmacol., 1994; 111, 903–905.
38. **Klockner, U. et al.**: Brit. J. Pharmacol., 1989; 97, 957–967.
39. **Longman, S. D. et al.**: Med. Res. Rev., 1992; 35, 2327–2340.
40. **Li, J. H.**: Cardiovascular Drug Reviews, 1997; 15, 220–231.
41. **Yagupolskii, L. M. et al.**: J. Med. Chem., 1999; 42, 5266–5271.
42. **Kohlhardt, M. et al.**: Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol., 1989; 340, 210–218.
43. **Yatani, A. et al.**: Circ. Res., 1985; 57, 868–875.
44. **Haleen, S. J. et al.**: J. Pharmacol. Exp. Therap., 1989; 250, 22–30.

NOVÉ KNIHY

Radějová, E., Černáková, J., Bakytová, A.: **Manuál, lieky registrované v Slovenskej republike**. Bratislava, Pharmamonitoring, 2007, 1356 s., cena 400 Sk. ISBN 978-80-969637-1-3.

Nakladatelství Pharmamonitoring, součást firmy BE TRADE, spol. s r.o. vydává Manuál pro lékaře a lékárníky ve Slovenské republice 2007. Tato publikace, určená pro odbornou veřejnost, je druhým, doplněným a rozšířeným vydáním, které si zachovalo koncepční strukturu prvního vydání z roku 2006. Je však rozšířen o Rejstřík léčivých přípravků podle indikačních skupin a liší se od předešlého vydání hlavně tím, že jsou do něho zařazené důležité informace Ministerstva zdravotnictví SR a Státního ústavu pro kontrolu léčiv SR, např. tabulkárně zpracované recepturní zkratky a jejich latinský a slovenský význam. Do tabulek jsou zpracovány i zkratky lékových forem a jejich anglické, slovenské a latinské názvy sestavené abecedně i podle způsobu jejich podání. Tuto část doplňuje Vyhláška MZ SR č. 5007/2006 Sb. O terapeutickém použití hromadně vyráběných neregistrovaných léčivých přípravků.

V další části jsou informace z EMEA, obsahují tabulkární přehled léčivých přípravků registrovaných v EU s uvedením názvu přípravku, léčivé látky (INN), registračního čísla a držitele rozhodnutí o registraci.

V části obsahující humánní hromadně vyráběná léčiva najdeme rejstřík léčivých přípravků podle obsažených léčivých látek, jejich zařazení do ATC skupin a podle indikačních skupin léčiv.

Nejrozsáhlejší částí publikace je rejstřík abecedně sestavených léčivých přípravků, na který navazuje seznam homeopatických přípravků podle jejich názvů, sestavený rovněž podle jejich příslušnosti do indikačních skupin. Manuál je doplněn adresářem firem a obchodních zastoupení s výčtem jejich přípravků.

Stručný seznam závažných interakcí léčiv v klinické praxi, sestavený do tabulek, je zařazen na konec této publikace.

Recenzované dílo je sestavené přehledně a není pochyb, že rychlý a jednoduchý způsob výběru informací usnadní lékařům a lékárníkům orientaci ve velkém množství nově registrovaných léčivých přípravků a Manuál 2007 bude v jejich každodenní práci užitečnou příručkou.

P. Komárek