

Kathryn Blake¹, Hengameh Raissy²

¹Biomedical Research Department, Center for Clinical Pharmacogenomics and Translational Research, Nemours Children's Clinic, Jacksonville, Florida;

²Department of Pediatrics, Health Sciences Center, School of Medicine, University of New Mexico, Albuquerque, New Mexico

Применение хиральных препаратов при бронхиальной астме и аллергии: преимущество в лечении или рекламный ход

Энантимеры (зеркальные изомеры) — одна из нескольких возможных молекулярных конфигураций, присутствующих в препарате, который имеет, по крайней мере, один хиральный центр. Препарат, содержащий два или более энантиомера, называют рацемической смесью. Энантимеры разрабатываются из рацемических смесей, непосредственно как индивидуальное лекарственное средство, зачастую — с целью расширить патентную защиту высокопопулярных препаратов. Однако терапевтические преимущества препаратов, состоящих из индивидуального энантиомера (левалбутерол, арформотерол и левоцетиризин), при лечении респираторных нарушений разочаровывают на фоне использования рацемических соединений — препаратов, состоящих из нескольких энантиомеров. Кроме того, препараты индивидуального энантиомера могут быть в несколько раз дороже, чем рацемические препараты. Полезного терапевтического преимущества для клинического применения смогут достичь только новые препараты индивидуального энантиомера, имеющие стабильную структуру (без возможности взаимопревращения обратно в рацемат), обладающие меньшим количеством побочных эффектов, с более предсказуемым фармакодинамическим или фармакокинетическим профилем.

Разработка препаратов индивидуальных энантиомеров из созданных или ранее выпущенных на рынок рацематов описывается в литературе как «хиральное переключение» [1, 2]. Энантимеры — пара стереоизомеров, представляющих собой зеркальные отражения друг друга, не совмещаемые в пространстве, которые всегда

имеют одинаковые химические и физические свойства за исключением нахождения в хиральной среде, такой как поляризованный свет, и при взаимодействии с хиральными компонентами организма, такими как белки, ферменты, рецепторы. Хиральный центр (чаще — асимметричный атом углерода) дает разную пространственную ориентацию энантиомеров, что в результате приводит к различному фармакологическому воздействию препарата. Номенклатура энантиомеров изменялась на протяжении многих лет и первоначально была основана на направлении вращения поляризованного света. Таким образом, обозначение «+» или «d» (англ. *dexter* — правый) применяется в случае вращения поляризованного света вправо и «-» или «l» (англ. *left* — левый) — влево. Несмотря на то, что обозначения «d» и «l» считаются устаревшими, они все еще используются в названии препаратов (левалбутерол, левоцетиризин). Обозначения «d» и «l» чаще используются в наименованиях сахара и аминокислот, нежели в названиях лекарственных средств [3]. Наиболее точная номенклатура основана на абсолютной пространственной ориентации групп с хиральным центром (обозначения «R/S») с направлением вращения поляризованного света (+/-). Таким образом, энантиомер может быть S (+), S (-), R (+) или R (-).

Рацемат — это эквимольная смесь энантиомеров, при разделении которой можно выделить два чистых энантиомера: эутомер и дистомер, которые являются терапевтически активным и менее активным энантиомером соответственно. Производство препаратов индивидуального энантиомера выгодно как с научной, так и с экономической точки зрения. Научное обоснование

розробки еутомеров из рацематов [4] заключається в проведенні стереоселективного теста на розпознавання рецепторів, підтверджуючого ефективність еутомера *in vivo*. Важно відзначити, що еутомер не повинен рацемізуватися (взаємопревращатися в другі енантіомери) в будь-яке клінічно значиме час, не мати фармакодинамічних або фармакокінетических взаємодій з дистомером, не мати побічних ефектів, не властивих до цього рацемату [4]. В кінці кінців, енантіомер повинен мати терапевтичне переваження для пацієнта, мати селективний фармакодинамічний профіль, покращений терапевтичний індекс, менш складний фармакокінетический профіль, наприклад, найбільш пряму зв'язок між концентрацією і ефектом. Крім того, енантіомер повинен мати низький потенціал взаємодії з іншими препаратами [2]. Економічною причиною розробки індивідуальних енантіомерів из рацематов частіше за все є розширення патентної захисту (доповніть 3 роки) з метою максимальної реалізації продукції, так як такі терміни є крайніми в відношенні маркетингової ексклюзивності. Згідно з підрахунками до 1990-х років майже 50 % всіх використовуваних лікарських засобів складали рацемати [5]. Тем не менше, інтерес Управління по контролю якості їжі та лікарських засобів (Food and Drug Administration – FDA) до оцінки кожного енантіомера в рацематах стимулював розробку препаратів індивідуальних енантіомерів, і тепер вони складають 55 % від загальної кількості нових молекулярних субстанцій, схвалених FDA [6]. Монтелукаст – єдиний респіраторний препарат, який доступний на ринку, який був розроблений як енантіомер без рацемату [7].

Левалбутерол

R-енантіомер албутерола – левалбутерол – був представлений на ринку США в 1999 році. Препарат левалбутерол частково відповідає описаним вище науковим критеріям розробки. По своїй стереоселективності в β_2 -рецепторах R-енантіомер албутерола має в 68 разів більший потенціал порівняно з S-енантіомером [8]. Крім того, рівень рацемізації після введення будь-якого енантіомера залишається достатньо низьким (близько 6 %), що, ймовірно, пов'язано з рацемізацією проглоченої частини інгаляційної дози, асоційованою з кислою середовищем шлунка [9, 10]. Як було представлено в добре розробленому дослідженні, фармакодинамічних відмінностей між рацематом і R-албутеролом не існує. В даному дослідженні пацієнтам з 25-хвилинними інтервалами в рандомізованому перехрестному порядку вводили рацемат, R- і S-албутерол в дев'ять мкг-еквівалентних дозах еутомеру [11]. Згідно з результатами даного дослідження співвідношення ефективності R-албутерола порівняно з рацематом склало 2:1, що характеризувалося впливом на об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁), частоту серцевих скорочень, а також на рівень калію в сироватці крові. Між енантіомерами існують фармакокінетическі відмінності: так, R-енантіомер засвоюється в 12 разів швидше, ніж S-енантіомер, що призводить до підвищення концентрації S-албутерола в крові незалежно від способу введення,

а також в значній мірі завдяки стереоселективності метаболізму проглочених препаратів [10]. Іменно вищеописане властивість R-енантіомера в поєднанні з ранніми повідомленнями про несприятливі ефекти S-албутерола при дослідженні на тваринах і привело нас до висновку про те, що застосування R-албутерола має кращий профіль безпеки порівняно з рацемічним албутеролом [12]. Тем не менше, клінічні дослідження не змогли переконливо продемонструвати більш високу ефективність і безпеку R-албутерола порівняно з рацематом. Згідно з результатами тесту на провокацію метахоліном введення разової дози S-албутерола практично не впливає на гіперреактивність дихальних шляхів [12]. Незважаючи на це, в одному дослідженні було відзначено невелике, але статистично значиме збільшення гіперреактивності дихальних шляхів [13]. При визначенні терапевтичного переваження левалбутерола порівняно з рацематом найбільш актуальними є дослідження регулярного щоденного використання інгаляційних β_2 -агоністів, проводимі в відділеннях неотложної допомоги або з участю пацієнтів, знаходячись на стаціонарному лікуванні, порівняно з дослідженнями в амбулаторних умовах [14, 15]. В декількох дослідженнях, проведених з участю дітей в відділеннях неотложної допомоги і в умовах стаціонару, так і не були виявлені клінічно значимі переваги левалбутерола порівняно з рацематом [16–21]. Були проведені два дослідження з метою оцінки ефекту більш високих доз левалбутерола у дітей при неперервному інгалюванні. Дослідження були проведені в відділенні неотложної допомоги з призначенням левалбутерола в дозі 3,75 мг/ч і албутерола – 7,5 мг/ч [20]; в умовах стаціонару левалбутерол призначали в дозі 10 мг/ч, албутерол – 20 мг/ч [21]. В обох дослідженнях з метою контролю результатів вимірювали рівень концентрації S-албутерола в сироватці крові. В результаті, згідно з клінічними результатами жодних відмінностей між застосуванням левалбутерола і албутерола виявлено не було, незважаючи на підвищення концентрації S-албутерола в сироватці крові в групі албутерола. Згідно з даними за 2013 рік, вартість препаратів Левалбутерола (24 флаконів по 3 мл 1,25 мг) і його аналогів, зокрема, продукції оригінального виробника Хорелпек, була в 14–41 разів вище, ніж вартість препаратів албутерола (25 флаконів по 3 мл 2,5 мг) (www.goodrx.com/ accessed, дані за 29.07.2013). З урахуванням доступності в даний час клінічних даних і відмінностей в ціні, включення левалбутерола в госпітальний або страховий формуляр повинно бути дуже небажаним.

Левоцетиризин

Цетиризин існує в формі рацемічної суміші левоцетиризину (R-енантіомера) і декстроцетиризину (S-енантіомера). Цетиризин і левоцетиризин, як це було відзначено в дослідженні на здорових пацієнтах [29], завдяки своїй стереоселективності в відношенні H_1 -рецепторів здатні зменшувати розмір гістамін-індукованої сипи і почервонінь. Той же ефект спостерігали і в відношенні гістамін-індукованих назальних симптомів, в порівнянні з застосуванням декстроцетиризину [30]. По-видимому, декстроцетиризин в 10 разів менш активний,

чем левоцетиризин [31]. Левоцетиризин не конвертируется обратно в рацемат, по крайней мере, на протяжении 24 часов после введения однократной дозы [31, 32]. Цетиризин и левоцетиризин не имеют различий по фармакокинетике и обладают одинаковым объемом распределения, что происходит благодаря аналогичному свойству проникновения через гематоэнцефалический барьер [32]. Левоцетиризин и цетиризин выводится, в основном, с мочой (70–85 %) без значительного оседания в печени [33]. Почечная трубчатая секреция декстроцетиризина на 40 % больше, чем у левоцетиризина, но канальцевая секреция составляет менее 30 % от общего почечного клиренса, что, таким образом, препятствует взаимодействию между энантиомерами [34]. На данный момент существует недостаточно опубликованных клинических исследований, сравнивающих между собой левоцетиризин и цетиризин. Однако в одном 12-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором приняли участие дети с круглогодичным аллергическим ринитом, был продемонстрирован лучший контроль симптомов в случае применения цетиризина по сравнению с левоцетиризином [35]. В открытом исследовании с участием взрослых пациентов с хронической крапивницей разницы в эффективности между цетиризином и левоцетиризином отмечено не было, кроме улучшения реакции зуда в группе цетиризина [36]. В двух рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследованиях с участием здоровых людей и пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом не было отмечено никаких различий между левоцетиризином и цетиризином относительно психомоторной производительности [37, 38]. В 2013 г. генерический препарат левоцетиризина (30 дней, таблетки по 5 мг) стоил от 20 до 50 долларов, оригинальный препарат – около 100 долларов, в то время как генерик цетиризина – всего 10 долларов (www.goodrx.com/ accessed, данные за 29.07.2013). Таким образом, имеющиеся клинические данные в сочетании с разницей в стоимости доказывают, что нет никаких оснований для назначения левоцетиризина вместо цетиризина.

Хиральное переключение

Подводя итог, необходимо отметить, что часто встречаются клинические данные, опубликованные до появления на рынке определенного препарата индивидуального энантиомера, полученного из уже имеющихся рацематов. Проанализировав доказательства относительной активности по отношению к рецепторам «мишеням» (данные публикуются на ранних этапах биохимического профилирования) и данные фармакокинетики, мы сможем проще определять клинические преимущества новых препаратов индивидуального энантиомера. Фексофенадин представляет собой рацемическую смесь, но до сих пор не имеет своего R-энантиомера. Таким образом, будет важно применять принципы, используемые при оценке новых препаратов индивидуального энантиомера в сравнении с их рацематами.

Данные о конфликте интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

- Mansfield P., Henry D., Tonkin A. Single-enantiomer drugs: elegant science, disappointing effects // *Clin. Pharmacokinet.* – 2004. – Vol. 43. – P. 287–290.
- Hutt A.J., Valentova J. The chiral switch: the development of single enantiomer drugs from racemates // *Acta Facult. Phar. Univ. Comeniana.* – 2003. – Vol. 50. – P. 7–23.
- McConathy J., Owens M.J. Stereochemistry in drug action // *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 5. – P. 70–73.
- Tillement J.P., Testa B., Bree F. Compared pharmacological characteristics in humans of racemic cetirizine and levocetirizine, two histamine H1-receptor antagonists // *Biochem. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 66. – P. 1123–1126.
- Walther W., Netscher T. Design and development of chiral reagents for the chromatographic e.e. determination of chiral alcohols // *Chirality.* – 1996. – Vol. 8. – P. 397–401.
- Agranat I., Wainschein S.R., Zusman E.Z. The predicated demise of racemic new molecular entities is an exaggeration // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2012. – Vol. 11. – P. 972–973.
- Liu L., Cheng H., Zhao J.J., Rogers J.D. Determination of montelukast (MK-0476) and its S enantiomer in human plasma by stereoselective high-performance liquid chromatography with column-switching // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 1997. – Vol. 15. – P. 631–638.
- Brittain R.T., Farmer J.B., Marshall R.J. Some observations on the adrenoceptor agonist properties of the isomers of salbutamol // *Br. J. Pharmacol.* – 1973. – Vol. 48. – P. 144–147.
- Gumbhir-Shah K., Kellerman D.J., DeGraw S. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics and safety of inhaled albuterol enantiomers in healthy volunteers // *J. Clin. Pharmacol.* – 1998. – Vol. 38. – P. 1096–1106.
- Boulton D.W., Fawcett J.P. The pharmacokinetics of levosalbutamol: what are the clinical implications? // *Clin. Pharmacokinet.* – 2001. – Vol. 40. – P. 23–40.
- Lotvall J., Palmqvist M., Arvidsson P. et al. The therapeutic ratio of R-albuterol is comparable with that of RS-albuterol in asthmatic patients // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2001. – Vol. 108. – P. 726–731.
- Waldeck B. Enantiomers of bronchodilating beta2-adrenoceptor agonists: is there a cause for concern? // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1999. – Vol. 103. – P. 742–748.
- Raissy H.H., Harkins M., Esparham A., Kelly H.W. Comparison of the dose response to levalbuterol with and without pretreatment with S-albuterol after methacholine-induced bronchoconstriction // *Pharmacotherapy.* – 2007. – Vol. 27. – P. 1231–1236.
- National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, publication no. 08–4051; 2007.
- From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2012, Global Initiative for Asthma (GINA). – Available at www.ginasthma.org.
- Carl J.C., Myers T.R., Kirchner H.L., Kerckmar C.M. Comparison of racemic albuterol and levalbuterol for treatment of acute asthma // *J. Pediatr.* – 2003. – Vol. 143. – P. 731–736.
- Hardasmalani M.D., DeBari V., Bithoney W.G., Gold N. Levalbuterol versus racemic albuterol in the treatment of acute exacerbation of asthma in children // *Pediatr. Emerg. Care.* – 2005. – Vol. 21. – P. 415–419.
- Qureshi F., Zaritsky A., Welch C. et al. Clinical efficacy of racemic albuterol versus levalbuterol for the treatment of acute pediatric asthma // *Ann. Emerg. Med.* – 2005. – Vol. 46. – P. 29–36.
- Ralston M.E., Euwema M.S., Knecht K.R. et al. Comparison of levalbuterol and racemic albuterol combined with ipratropium bromide in acute pediatric asthma: a randomized controlled trial // *J. Emerg. Med.* – 2005. – Vol. 29. – P. 29–35.
- Wilkinson M., Bulloch B., Garcia-Filion P., Keahey L. Efficacy of racemic albuterol versus levalbuterol used as a continuous nebulization for the treatment of acute asthma exacerbations: a randomized, double-blind, clinical trial // *J. Asthma.* – 2011. – Vol. 48. – P. 188–193.
- Andrews T., McGintee E., Mittal M.K. et al. High-dose continuous nebulized levalbuterol for pediatric status asthmaticus: a randomized trial // *J. Pediatr.* – 2009. – Vol. 155. – P. 205–210.e1.
- Trofast J., Osterberg K., Kallstrom B.L., Waldeck B. Steric aspects of agonism and antagonism at beta-adrenoceptors: synthesis of and pharmacological experiments with the enantiomers of formoterol and their diastereomers // *Chirality.* – 1991. – Vol. 3. – P. 443–450.
- Schmidt D., Kallstrom B.L., Waldeck B. et al. The effect of the enantiomers of formoterol on inherent and induced tone in guinea-pig trachea and human bronchus // *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 361. – P. 405–409.

24. Akapo S., McCrea C., Gupta J. et al. Chiral HPLC analysis of formoterol stereoisomers and thermodynamic study of their interconversion in aqueous pharmaceutical formulations // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2009. – Vol. 49. – P. 632–637.

25. Kharidia J., Fogarty C.M., Laforce C.F. et al. A pharmacokinetic/ pharmacodynamic study comparing arformoterol tartrate inhalation solution and racemic formoterol dry powder inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol. 21. – P. 657–662.

26. Lecaillon J.B., Kaiser G., Palmisano M. et al. Pharmacokinetics and tolerability of formoterol in healthy volunteers after a single high dose of Foradil dry powder inhalation via Aerolizer // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 55. – P. 131–138.

27. Lotvall J., Palmqvist M., Ankerst J. et al. The effect of formoterol over 24 h in patients with asthma: the role of enantiomers // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 18. – P. 109–113.

28. Hinkle J., Hinson J., Kerwin E. et al. A cumulative dose, safety and tolerability study of arformoterol in pediatric subjects with stable asthma // *Pediatr. Pulmonol.* – 2011. – Vol. 46. – P. 761–769.

29. Devalia J.L., De Vos C., Hanotte F., Baltes E. A randomized, double-blind, crossover comparison among cetirizine, levocetirizine, and ucb 28557 on histamine-induced cutaneous responses in healthy adult volunteers // *Allergy.* – 2001. – Vol. 56. – P. 50–57.

30. Wang D.Y., Hanotte F., De Vos C., Clement P. Effect of cetirizine, levocetirizine, and dextrocetirizine on histamine-induced nasal response in healthy adult volunteers // *Allergy.* – 2001. – Vol. 56. – P. 339–343.

31. Benedetti M.S., Plisnier M., Kaise J. et al. Absorption, distribution, metabolism and excretion of [¹⁴C]levocetirizine, the R enantiomer of cetirizine, in healthy volunteers // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 57. – P. 571–582.

32. Baltes E., Coupez R., Giezek H. et al. Absorption and disposition of levocetirizine, the eutomer of cetirizine, administered alone

or as cetirizine to healthy volunteers // *Fundam. Clin. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 15. – P. 269–277.

33. Chen C. Physicochemical, pharmacological and pharmacokinetic properties of the zwitterionic antihistamines cetirizine and levocetirizine // *Curr. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 15. – P. 2173–2191.

34. Strolin Benedetti M., Whomsley R., Mathy F.X. et al. Stereoselective renal tubular secretion of levocetirizine and dextrocetirizine, the two enantiomers of the H1-antihistamine cetirizine // *Fundam. Clin. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 22. – P. 19–23.

35. Lee C.F., Sun H.L., Lu K.H. et al. The comparison of cetirizine, levocetirizine and placebo for the treatment of childhood perennial allergic rhinitis // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2009. – Vol. 20. – P. 493–499.

36. Garg G., Thami G.P. Comparative efficacy of cetirizine and levocetirizine in chronic idiopathic urticaria // *J. Dermatolog. Treat.* – 2007. – Vol. 18. – P. 23–24.

37. Hindmarch I., Johnson S., Meadows R. et al. The acute and subchronic effects of levocetirizine, cetirizine, loratadine, promethazine and placebo on cognitive function, psychomotor performance, and weal and flare // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2001. – Vol. 17. – P. 241–255.

38. Tzanetos D.B., Fahrenholz J.M., Scott T., Buchholz K. Comparison of the sedating effects of levocetirizine and cetirizine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2011. – Vol. 107. – P. 517–522.

Вперше стаття опублікована в журналі «Pediatric allergy, immunology, and pulmonology» 2013, № 26

Перевод Антона Вовчека

®

КНИЖКОВА ПОЛІЦЯ



**Мальцев Д.В.
Герпесвірусні нейроінфекції
людини**

У монографії висвітлені сучасні дані щодо клінічних проявів, діагностики, лікування і профілактики герпесвірусних нейроінфекцій людини. Робота призначена, насамперед, неврологам, інфекціоністам, нейрохірургам, акушерам, неонатологам, імунологам і генетикам, однак буде корисною і медичним спеціалістам іншого профілю. Матеріали монографії можуть бути використані у навчанні студентів, клінічних ординаторів і аспірантів.

З питання придбання книги звертатися на кафедру клінічної імунології та алергології за тел.: 8 (044) 417-05-24 – Дмитро Валерійович Мальцев