

# Pochodne 1,4-dihydropirydyny jako „struktury uprzywilejowane” i ich potencjał farmakologiczny

Derivatives of 1,4-dihydropyridines as “privileged structures” and their pharmacological potential

Michał Żorniak, Katarzyna Mitreęa, Tadeusz F. Krzemiński

Katedra i Zakład Farmakologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

## Streszczenie

Pochodne 1,4-dihydropirydyny należą do grupy antagonistów kanału wapniowego i stanowią liczną rodzinę leków o potwierdzonej skuteczności w terapii nadciśnienia tętniczego. Szczególna struktura cząsteczkowa i obecność wysoce reaktywnych grup podstawnikowych sprawia, że 1,4-dihydropirydyny zalicza się do tzw. „struktur uprzywilejowanych”, cechujących się możliwością ingerencji w ich budowę i zmiany właściwości farmakologicznych. Dotyczy to nie tylko nowych pochodnych, ale również metabolitów tych leków. Szczególnie interesującym przykładem są wyniki prac eksperymentalnych nad metabolitami furnidypiny, które wykazują odmienny profil działania oraz są pozbawione niektórych działań niepożądanych leku macierzystego. Artykuł zwraca uwagę na potencjalne, nowe możliwości wykorzystania pochodnych 1,4-dihydropirydyny, a także ich metabolitów jako środków o bardziej „celowanym” efekcie terapeutycznym.

**Słowa kluczowe:** 1,4-dihydropirydyny, kardiologia eksperymentalna, „struktury uprzywilejowane”

## Abstract

Derivatives of 1,4-dihydropyridine belong to group of calcium channel blockers and remain large group of antihypertensive agents. Particular chemical structure and presence of highly reactive binding groups make 1,4-dihydropyridines “privileged structures”, which can be modified and change their pharmacological effects. This fact applies to new derivatives as well as metabolites of those drugs. Particularly interesting are outcomes of experiments with metabolites of furnidypine, which tend to cause different pharmacological effect, as well as have different profile of adverse effects from mother drug. Our paper concerns with potential new possibilities of using derivatives of 1,4-dihydropyridines, as well as their metabolites, as agents of more “optimised” effect.

**Key words:** 1,4-dihydropyridines, experimental cardiology, “privileged structures”

Kardiol Pol 2011; 69, supl. III: 100–103

## WSTĘP

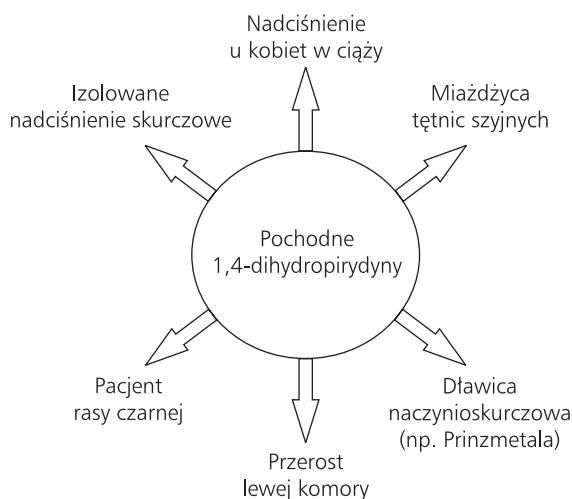
Pochodne 1,4-dihydropirydyny stanowią największą i najbardziej różnorodną grupę leków należących do rodziny antagonistów kanału wapniowego i posiadają ugruntowaną pozycję w terapii nadciśnienia tętniczego. Ich podstawowy efekt działania uzyskuje się poprzez antagonizm wobec napięciowozależnych kanałów

wapniowych typu L i hamujący wpływ na przez błonowy napływ jonów wapnia. Co charakterystyczne, w zależności od budowy występują różnice w miejscach i mechanizmach wpływu na przepływ jonów  $Ca^{2+}$ . Wynika to najprawdopodobniej ze zróżnicowania molekularnej budowy zarówno kanałów wapniowych, jak i struktury chemicznej dostępnych dihydropirydyn [1].

## Adres do korespondencji:

lek. Michał Żorniak, Katedra i Zakład Farmakologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jordana 19, 41–800 Zabrze-Rokitnica, e-mail: rzurio@interia.pl

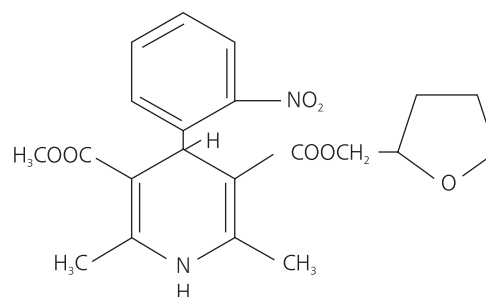
Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne



**Rycina 1.** Stany przemawiające za zastosowaniem dihydropirydyn jako leków hipotensyjnych

Antagoniści kanałów wapniowych znajdują zastosowanie w wielu schorzeniach kardiologicznych, przede wszystkim w terapii nadciśnienia tętniczego. Do stanów szczególnie przemawiających za stosowaniem leków z grupy pochodnych 1,4-dihydropirydyny jako preferowanych preparatów hipotensyjnych należą m.in. izolowane nadciśnienie skurczowe (szczególnie u osób w podeszłym wieku), dławica piersiowa o podłożu naczynioskurczowym (np. dławica Prinzmetal), przerost lewej komory, miażdżyca tętnic szyjnych, ciąża czy nadciśnienie u pacjentów rasy czarnej (ryc. 1) [2]. Dodatkowo warto zwrócić uwagę na plejotropowe, korzystne działania dihydropirydyn, takie jak wpływ na śródbłonek naczyniowy i uwalnianie tlenu azotu [3], hamowanie agregacji płytek [4], czy działanie przeciwmiażdżycowe i antyoksydacyjne [5]. Generalnie jednak ta grupa leków wydaje się w ostatnich latach tracić na znaczeniu. Wynika to po części z profilu działań niepożądanych wywoływanych przez pochodne 1,4-dihydropirydyny. Składają się na to: bóle głowy, nagłe zaczerwienienie twarzy, zawroty głowy i występowanie obrzęków obwodowych. Także przy wskazaniach do szybkiego obniżenia ciśnienia krwi w przypadku wystąpienia przełomu nadciśnieniowego, stosowanie nifedypiny jest kontrowersyjne ze względu na możliwy odruchowy wzrost aktywności układu współczulnego z towarzyszącą tachykardią [1]. Z tego powodu oraz z powodu istnienia innych skutecznych i dobrze tolerowanych leków hipotensyjnych doszło do stopniowego zawężania wskazań do stosowania pochodnych dihydropirydyny.

Z kolei istnieją liczne przesłanki na temat nowych potencjalnych korzyści ze stosowania tej grupy leków. Co prawda tradycyjnie uważa się, że spośród antagonistów kanału wapniowego w terapii arytmii zastosowanie znajdują leki z grupy werapamilu i diltiazemu, jednak istnieją doniesienia na temat korzystnego wpływu pochodnych dihydropirydyny



**Rycina 2.** Struktura dihydropirydyn na przykładzie furnidypiny

w terapii arytmii związanych z niedokrwieniem mięśnia sercowego, a także w miażdżycy [6–12]. Spośród wskazań pozakardiologicznych zwraca uwagę korzystny wpływ w leczeniu dyskinez występujących w czasie terapii neuroleptykami [13], a także potencjalnie nefroprotekcyny wpływ w cukrzycy typu 2 [14]. Ponadto wyniki niektórych badań wskazują na szczególnie istotną rolę metabolitów i pochodnych niektórych leków z tej grupy w występowaniu powyższych cech [14, 15]. Świadczy to o dużym potencjale farmakologicznym grupy 1,4-dihydropirydyn i ich metabolitów, wśród których mogą się znajdować związki kandydujące wręcz do miana potencjalnych leków. W niniejszej pracy skupiono się na analizie pochodnych 1,4-dihydropirydyn pod kątem ewentualnych nowych możliwości ich zastosowania, ze szczególnym uwzględnieniem metabolitów furnidypiny.

## 1,4-DIHYDROPIRYDYN JAKO „STRUKTURY UPRIWILEJOWANE”

Termin „struktury uprzywilejowane” (*privileged structures*) został wprowadzony po raz pierwszy w 1988 r. przez Evansa i wsp. [16], którzy opisali powinowactwo 3-(Acylamino)-5-phenyl-2H-1,4-benzodwuzepin jako selektywnych antagonistów receptora dla peptydowego hormonu cholecystokiny. W tym przypadku celowane modyfikacje cząsteczki leków zaliczanych do klasy anksjolityków skutkowały pojawieniem się aktywności wobec zupełnie innych receptorów. Właściwości strukturalnego jądra 1,4-dihydropirydyn, z obecnością wysoce reaktywnych grup podstawnikowych, takich jak grupa nitrowa czy etylowana grupa karboksylowa, decydują o możliwości ingerencji i ewentualnych zmian budowy, a także cech farmakologicznych (ryc. 2). Ta szczególna sytuacja sprawia, że 1,4-dihydropirydyny zalicza się do powyższych „struktur uprzywilejowanych”, których budowa może służyć jako swego rodzaju „rusztowanie”, a odpowiednie modyfikacje grup podstawnikowych powodują oddziaływanie na inne receptory, takie jak kanały potasowe czy sodowe [17]. Zmiany mogą w efekcie prowadzić do uzyskania nowych właściwości farmakologicznych. Szczególnie zachęcające są pod tym względem wnioski z doświadczeń nad metabolitami innych „struktur uprzywilejowanych”, takich jak np.

**Tabela 1.** Wpływ 1,4-dihydropirydyn na receptory inne niż kanały wapniowe

Receptory	Aktywność
$\beta$ -adrenergiczne	Blokada
Tromboksan	Blokada
NMDA	Blokada
Histaminowy H2	Blokada
Endotelina	Blokada
Muskarynowe m1 i m3	Blokada
Pregnan X	Aktywacja

wspomniane wcześniej benzodwuzepiny, których modyfikacje strukturalne również prowadziły do uzyskania aktywnych związków [18].

Prace nad najlepiej poznaną dihydropirydyną — nifedypiną (**Nitro pH(F)Eyl DihydroPyridINE**) doprowadziły do poznania innych, bardziej tkankowo-specyficznych pochodnych, takich jak nitrendypina czy nimodipina. Badania nad miejscami wiążącymi leki z tej grupy wskazują na istnienie miejsc receptorowych ściśle związanych z kanałami wapniowymi w wielu tkankach, takich jak np. mięśniówka gładka, poprzecznie prążkowana czy mięśnia sercowego, a także struktur mózgowia czy linii klonalnej komórek P12 w guzie chromochłonny nadnerczy [19]. Ponadto dostrzeżono aktywność 1,4-dihydropirydyn wobec innych receptorów niż kanały wapniowe (tab. 1) [17]. Modyfikacje strukturalne podstawników i ingerencja w cząsteczkowy „szkielet” tych leków mogą skutkować zwiększeniem powinowactwa do wybranych receptorów.

Powyższe spostrzeżenia sugerują także wielokierunkowe działanie pochodnych 1,4-dihydropirydyny, które musi być uwzględniane szczególnie przy wykorzystywaniu tej grupy leków do badań w zakresie farmakologii eksperymentalnej. Ponadto mimo wykazanej korelacji miejsc wiążących na receptorach z efektami farmakologicznymi tej grupy leków w wielu tkankach, takich jak np. tkanka mózgowia, istnieją pewne sprzeczności między miejscem wiązania a obserwowanym wpływem dihydropirydyn. Również w badaniach nad izolowanymi komórkami mięśnia sercowego dostrzeżono słabszy od spodziewanego wpływ nitrendypiny na jej miejsce wiążące, co jednak może być tłumaczone zmianami strukturalnymi w obrębie receptora w czasie ekstrakowania komórek do badania [20].

Szczególnie interesujące pod kątem kardiologicznym są badania nad korzystnymi właściwościami metabolitów furnidypiny. Furnidypina należy do leków cechujących się dobrą biodostępnością po podaniu doustnym oraz wysokim wskaźnikiem terapeutycznym, potwierdzonym w badaniach przedklinicznych. Ponadto, poza działaniem hipotensyjnym, po-

siada pozytywny, kardioprotekcyjny i antyarytmiczny wpływ w modelu wczesnych arytmii reperfuzyjnych [21]. W porównaniu z wyżej wspomnianą nifedypiną odznacza się bardziej korzystnym profilem działania, głównie ze względu na mniejsze działanie kardiodepresyjne i silne rozszerzanie naczyń wieńcowych [15]. Co więcej, oksydowane metabolity tego leku: M-2 i M-3 wywierały odmienne działania w porównaniu z lekiem matczynym i cechowały się innymi właściwościami farmakokinetycznymi. Metabolit M-2 nie wpływał na częstość akcji serca ani nie powodował obniżenia ciśnienia tętniczego krwi, natomiast zarówno M-2, jak i M-3 działały kardioprotekcyjnie, chroniąc izolowane kardiomiocyty przed hipoksją, uszkodzeniem struktury komórkowej czy przeładowaniem jonami wapnia [15]. Ponadto furnidypina cechuje się relatywnie krótkim okresem półtrwania w osoczu, natomiast stężenia jej metabolitów dłużej utrzymują się na wysokim poziomie [15]. Powyższe obserwacje sugerują udział wymienionych metabolitów jako składowych czynników, które kształtują wypadkową efektu terapeutycznego wywieranego przez furnidypinę. Brak określonych działań niepożądanych, przede wszystkim działania depresyjnego na ciśnienie tętnicze, sugeruje możliwość wykorzystania metabolitów tej dihydropirydyny jako leków o bardziej „celowanym” profilu, jak również lepiej tolerowanych przez pacjenta. Przykładem takiego „celowanego” działania może być zmniejszenie negatywnego wpływu na ciśnienie systemowe i odruchowej tachykardii, przy zachowaniu działania kardioprotekcyjnego, jakie wykazuje metabolit M-2 furnidypiny. Ponadto ze względu na powyższe działania plejotropowe i wpływ na różnorodne układy i receptory odpowiednie modyfikacje strukturalne mogą wpłynąć na zwiększenie korzyści ze stosowania pochodnych i metabolitów 1,4-dihydropirydyn, jak np. działania na śródbłonek naczyń i uwalnianie tlenu azotu czy elementy hemostazy, jak również działania przeciwmiażdżycowego, antyoksydacyjnego i przeciwwzapalnego.

## PODSUMOWANIE

Antagoniści kanałów wapniowych należący do grupy pochodnych 1,4-dihydropirydyny stanowią cenną grupę leków bardzo często stosowanych w terapii nadciśnienia tętniczego, chociaż coraz rzadziej w leczeniu innych schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Ponadto zalicza się je do specyficznej grupy „struktur uprzywilejowanych” ze względu na łatwo modyfikowalną strukturę i obecność wysoce reaktywnych grup podstawnikowych. Ponadto metabolity i zmodyfikowane strukturalnie 1,4-dihydropirydyny stanowią potencjalne źródło nowych leków, które mogą się odznaczać bardziej korzystnym profilem działania od związków macierzystych. Obiecujące wyniki doświadczeń nad właściwościami antyarytmicznymi metabolitów furnidypiny sugerują konieczność dalszych badań zarówno w obrębie eksperymentalnych modeli zwierzęcych, jak i w przyszłości — badań klinicznych.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

**Piśmiennictwo**

1. Hoffman BB. Terapia nadciśnienia tętniczego krwi. In: Bruton LL, Lazo JS, Parker KL eds. *Farmakologia Goodmana & Gilmana*. Wyd. pol. pod red. Buczko W, Krzemiński TF, Czuczwar SJ. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2007; 910–911.
2. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology. *J Hypertens*, 2007; 25: 1105–1187.
3. Crespi F. Dihydropyridines, nitric oxide and vascular protection. *Curr Vasc Pharmacol*, 2005; 3: 195–205.
4. Mehta JL. Influence of calcium-channel blockers on platelet function and arachidonic acid metabolism. *Am J Cardiol*, 1985; 55: 158B–164B.
5. Gaviraghi G, Micheli D, Trist DG. Recent developments in the use of calcium antagonists in myocardial protection. *Pharmacol Res*, 1995; 31: 251–254.
6. Thandroyen FT. Protective actions of calcium channel antagonist agents against ventricular fibrillation in the isolated perfused rat heart. *J Mol Cell Cardiol*, 1982; 14: 21–32.
7. Crome R, Hearse DJ, Manning AS. Ischemia- and reperfusion-induced arrhythmias: beneficial actions of nifedipine. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1986; 8: 1249–1256.
8. Lichtlen PR, Hugenholz PG, Rafflenbeul W et al. Retardation of coronary artery disease in man by the calcium channel blocker nifedipine. Results of INTACT (International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy). *Cardiovasc Drug Ther*, 1990; 4: 1047–1068.
9. Lüscher TF, Yang Z. Calcium antagonists and ACE inhibitors. Effect on endothelium and vascular smooth muscle. *Drugs*, 1993; 46: 121–132.
10. Ferrari R, Cucchini F, Bolognesi R et al. How do calcium antagonists differ in clinical practice? *Cardiovasc Drug Ther*, 1994; 8: 565–575.
11. Opie LH. Myocardial stunning: are calcium antagonists useful? *Cardiovasc Drug Ther*, 1994; 8: 533–541.
12. Opie LH, Yusuf S, Kübler W. Current status on safety and efficacy of calcium channel blockers in cardiovascular diseases: A critical analysis based on 100 studies. *Prog Cardiovasc Dis*, 2000; 43: 171–196.
13. Bishnoi M, Chopra K, Kulkarni SK. Protective effect of L-type calcium channel blockers against haloperidol-induced orofacial dyskinesia: a behavioural, biochemical and neurochemical study. *Neurochem Res*, 2008; 33: 1869–1880.
14. Briede J, Stivrina M, Stoldere D, et al. Effect of cerebrocrast on body and organ weights, food and water intake, and urine output of normal rats. *Cell Biochem Funct*, 2008; 26: 908–915.
15. Krzemiński TF, Hudziak D, Sielańczyk AW et al. Differential effects of flunaridol and its active metabolites in rat isolated working heart. *Vascul Pharmacol*, 2008; 49: 91–96.
16. Evans BE, Rittle KE, Bock MG et al. Methods for drug discovery: Development of potent, selective, orally effective cholecystokinin antagonists. *J Med Chem*, 1988; 31: 2235–2246.
17. Triggle DJ. 1,4-dihydropyridines as calcium channel ligands and privileged structures. *Cell Mol Neurobiol*, 2003; 23: 293–303.
18. Wiley RA, Rich DH. Peptidomimetics derived from natural products. *Med Res Rev*, 1993; 13: 327–384.
19. Towart R, Schramm M. Recent advances in the pharmacology of the calcium channel. *Trends Pharmacol Sci*, 1984; 5: 111–113.
20. Lee KS, Tsien RW. Mechanism of calcium channel blockade by verapamil, D600, diltiazem and nitrendipine in single dialysed heart cells. *Nature*, 1983; 302: 790–794.
21. Krzemiński TF, Grzyb J, Porc MP et al. Anti-arrhythmic cardio-protective effects of flunaridol in rat model: a dose response study. *Eur J Pharmacol*, 2006; 549: 91–97.