



Вклад липофильности в клинические эффекты лекарственного препарата

Скотников А. С.^{1,2,3}, Мельник М. В.¹, Зинина Е. А.², Сиверцева И. В.³

Статья посвящена подробному разбору особенностей действия различных лекарственных средств, применяемых в терапии артериальной гипертензии и атерогенной дислипидемии в зависимости от их способности к растворению в жировых средах организма (липофильности). Авторы проводят связь между выраженностью степени липофильности лекарственных веществ и параметрами их фармакокинетики, нюансами межлекарственных взаимодействий, проявлениями клинических эффектов и органопroteкции, а также их способностью влиять на прогноз коморбидных больных. На примере ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов кальциевых каналов и статинов авторы разъясняют прикладное значение таких фармакологических показателей, как связывание с белками плазмы крови и объём распределения, а также формируют у читателя понимание значимости рутинного использования этих величин с целью получения клинических выгод для своих пациентов.

Ключевые слова: липофильность, органопroteкция, коморбидность, артериальная гипертензия, атерогенная дислипидемия.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена при поддержке компании Сервье.

¹ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФГБУО ВО Российский государственный социальный университет, Москва; ³АНО Научно-исследовательский центр коморбидной патологии "Рациональная медицина", Москва, Россия.

Скотников А. С.* — доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального об-

разования; зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Высшей медицинской школы; руководитель, ORCID: 0000-0002-8856-3638, Мельник М. В. — профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования, ORCID: 0000-0001-8800-4628, Зинина Е. А. — ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Высшей медицинской школы, ORCID: 0009-0001-2120-8172, Сиверцева И. В. — м.н.с., ORCID: 0000-0002-8685-188X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): skotnikov.as@mail.ru

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента.

Рукопись получена 29.02.2024

Рецензия получена 09.03.2024

Принята к публикации 15.03.2024



Для цитирования: Скотников А. С., Мельник М. В., Зинина Е. А., Сиверцева И. В. Вклад липофильности в клинические эффекты лекарственного препарата. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(3):5829. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5829. EDN GJICGY

Contribution of lipophilicity to the clinical effects of drugs

Skotnikov A. S.^{1,2,3}, Melnik M. V.¹, Zinina E. A.², Sivertseva I. V.^{2,3}

The article is devoted to a detailed analysis of the action of various drugs used in the treatment of hypertension and atherogenic dyslipidemia, depending on their ability to dissolve in fatty media (lipophilicity). The authors analyze connection between the lipophilicity level of drugs and their pharmacokinetics, drug-drug interactions, the manifestations of clinical effects and organ protection, as well as their ability to influence the prognosis of comorbid patients. Using angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium channel blockers, and statins as examples, the authors explain the practical significance of pharmacological parameters such as plasma protein binding and distribution volume, and also develop an understanding of the importance of its routine use in order to obtain clinical benefits for patients.

Keywords: lipophilicity, organ protection, comorbidity, hypertension, atherogenic dyslipidemia.

Relationships and Activities. This article was supported by the Servier Company.

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ²Russian State Social University, Moscow; ³Research Center for Comorbid Pathology "Rational Medicine", Moscow, Russia.

Skotnikov A. S.* ORCID: 0000-0002-8856-3638, Melnik M. V. ORCID: 0000-0001-8800-4628, Zinina E. A. ORCID: 0009-0001-2120-8172, Sivertseva I. V. ORCID: 0000-0002-8685-188X.

*Corresponding author: skotnikov.as@mail.ru

Received: 29.02.2024 Revision Received: 09.03.2024 Accepted: 15.03.2024

For citation: Skotnikov A. S., Melnik M. V., Zinina E. A., Sivertseva I. V. Contribution of lipophilicity to the clinical effects of drugs. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(3):5829. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5829. EDN GJICGY

Липофильность — это сродство молекулы к липофильной среде (жиры, масла, липиды и неполярные растворители) или способность химических соединений, содержащих липофильную группу (длинные углеводородные цепи или ароматические кольца) растворяться в ней. Растворимость химиче-

ских веществ всегда интересовала учёных, которые наблюдали за тем, как "подобное растворяется в подобном", как более низкая липофильность коррелирует с более низкой проницаемостью мембран, как от коэффициента разделения масло/вода (липофильность/гидрофильность) зависит токсичность

Ключевые моменты

- Жирорастворимые (липофильные) лекарственные препараты быстро всасываются, широко распределяются в средах организма, а также обладают материальной и функциональной кумуляцией в тканях, оказывая более продолжительные и выраженные органопротекторные эффекты, чем лекарственные средства, содержащие в составе гидрофильные компоненты.
- Избыточная степень липофильности лекарственного вещества отражается не только на его положительных свойствах, но и на выраженности его нежелательных эффектов и токсичности.
- Современные лекарственные препараты, состоящие из ингредиентов с умеренной липофильностью и назначаемые в средних терапевтических дозах, проявляют наибольшую эффективность в отношении отдалённых выгод и органопротекторных свойств, обладая при этом должным профилем безопасности.
- Комбинирование липофильных ингредиентов в составе многоцелевых полипиллов потенцирует выраженность полезных свойств каждого из них.

Key messages

- Fat-soluble (lipophilic) medications are quickly absorbed, widely distributed in the body, and also have material and functional accumulation in tissues, providing longer-lasting and more pronounced organ protective effects than hydrophilic medications.
- An excessive lipophilicity of medications affects not only its positive properties, but also the severity of its undesirable effects and toxicity.
- Modern drugs with moderate lipophilicity and prescribed in average therapeutic doses are most effective in terms of long-term benefits and organ protective properties, while having an adequate safety profile.
- Combining lipophilic ingredients in multi-purpose drugs potentiates the severity of the beneficial properties of each of them

простых эфиров, спиртов и кетонов, как возрастает обезболивающая активность жирорастворимых местных анестетиков, как с повышением степени растворимости в жирах увеличивается скорость проникновения лекарств через гематоэнцефалический барьер, как действуют жирорастворимые витамины и т.д. [1].

Липофильность и фармакокинетика

Влияя на степень растворимости лекарственного средства и его связывания с белками плазмы крови, липофильность имеет решающее значение для облегчения абсорбции (т.е. каким образом лекарство пройдёт длинный путь от поступления в организм до своей мишени), для повышения биодоступности (т.е. какой процент активного вещества окажется в кровотоке, и с кровью или любым другим способом дойдёт до своей мишени), а также для объёма распределения (т.е. сколько лекарства в свободной форме будет находиться в плазме, а сколько уйдёт в остальные части тела), для скорости метаболизма и для путей выведения (чаще всего экскреция реализуется посредством простой диффузии, а её скорость находится в прямой связи с липофильностью) [2].

Почки плохо выводят липофильные молекулы, они реабсорбируются обратно в канальцах, поэтому большинство липофильных веществ метаболизируется с образованием более полярных водорастворимых метаболитов, которые могут выводиться из организма без какой-либо трансформации [3].

На молекулярном уровне липофильность лекарственного средства влияет на его транспорт через мембраны липидных клеток, а также на взаимодействие лекарственного средства с белком, поэтому липофильные химические средства в целом: а) всасываются проще и распространяются по организму быстрее; б) распределяются в тканях менее широко (распределяться может только лекарство в свободном виде, а с увеличением липофильности лекарство более интенсивно связывается с белками, что приводит к нарушению динамического равновесия и уменьшению его свободной фракции); в) распределяются неравномерно (распределение зависит от того, что сильнее — интенсивность кровоснабжения органа или активность клеточного транспорта); г) депонируются в большом количестве (увеличивается фракция лекарства, связанная с белками) в хорошо кровоснабжаемых органах, а также в жировой, соединительной, мышечной и костной тканях; д) дольше не выводятся (для выведения требуется образование метаболитов, гидрофильная часть которых быстро выведется почками, а липофильная — будет ещё долго участвовать в кишечно-печёночной циркуляции) [4].

Таким образом, исходно липофильные лекарственные средства, а также лекарственные препара-

ты, полученные в результате использования липидных носителей или липидизации с образованием липофильных производных гидрофильных средств, липофильных конъюгатов и дериватов, по своим фармакокинетическим свойствам превосходят гидрофильные препараты (зачастую требующие назначения в более высоких дозах), поэтому с полноценным клиническим эффектом могут применяться даже в небольших дозах у большинства пациентов для контроля доставки, распределения и терапевтического профиля лекарственных средств [5].

Липофильность и связывание с белками плазмы

Связывание с белками имеет большое значение, ведь именно концентрация свободного лекарственного вещества определяет интенсивность его действия, а также способность к выходу за пределы сосудов и проникновению в ткани, где лекарство должно оказать своё основное фармакологическое действие. Также важно отметить, что лишь свободное от связи с белком лекарственное средство поступает в печень или подвергается клубочковой фильтрации [6]. Таким образом, процент несвязанного с белками лекарственного вещества влияет на выраженность эффектов препарата, на его метаболизм и выведение из организма, поэтому данный показатель вызывает отдельный интерес.

Чем меньше лекарственный препарат (например, периндоприл, эналаприл, каптоприл, бисопролол, метопролол, дабигатран, соталол, дигоксин, гидрохлоротиазид и т.д.) связывается с альбуминами, липопротеинами, гликопротеинами и глобулинами (α , β , γ), тем больше его выходит за пределы сосудов, тем больше объем его распределения и тем больший эффект он оказывает. Таким образом, объем распределения препарата в организме повышается с увеличением его свободной фракции.

Однако не следует недооценивать или списывать со счетов препараты, которые в большом проценте связываются с белком (амлодипин, аторвастатин, варфарин, хинидин, ривароксабан, апиксабан, небиволол, карведилол, розувастатин, ацетилсалициловая кислота, тикагрелор, диклофенак, лорноксикам, индапамид, хлорталидон и т.д.), т.к. несмотря на высокий процент соединения их молекул с белками, связи эти легко и быстро распадаются. В результате происходит плавное и постепенное выравнивание свободной и связанной фракций, более того, они регулируют величину друг друга, т.е. если свободная концентрация вещества заметно снизилась, то из "плазменного депо" сразу же высвобождается немного вещества, которое еще совсем недавно находилось в связанном виде, и наоборот. Таким образом, подобное устройство лекарственного препарата направлено на поддержание постоянства его действия и стабильности его плазменной концентрации.

Говоря о лечении коморбидных и пожилых пациентов (в т.ч. лиц старческого возраста и "хрупких" больных), важно помнить про алиментарный дефицит поступления белка в организм и про ряд заболеваний и патологических состояний, сопровождающихся гипоальбуминемией (болезни печени и почек, септические состояния, нарушения метаболизма, обширные ожоги и другие). Способность лекарства связываться с белками и количество его свободной/связанной фракций — величины непостоянные и зависящие от ряда факторов, поэтому у некоторых препаратов (например, антиаритмических) связанная фракция может значительно снижаться при тяжелой сердечной недостаточности, патологии почек или печени (дефицит белка) и, наоборот, — возрастать при хронической дыхательной недостаточности, при инфаркте миокарда (накопление $\alpha 1$ -кислого гликопротеина) или при онкологических заболеваниях (увеличение количества белка) [7].

Таким образом, даже незначительное уменьшение связанной фракции препарата может значимо увеличить его свободную фракцию, что опасно передозировкой, поэтому в условиях коморбидной патологии препараты с низким процентом связывания с белками плазмы крови если не предпочтительны, то имеют определённые выгоды.

Липофильность и объём распределения

Как только лекарство попадает в системный кровоток, оно должно распределиться в жидкостных отсеках организма, включающих внутриклеточный компартмент (жидкость внутри клеточного пространства — цитозоль), а также внеклеточный компартмент — коллекция скоплений жидкости в организме: интерстициальная жидкость (окружает клетки тканей и омывает их раствором питательных веществ и других химических веществ), внутрисосудистая жидкость (плазма крови и лимфа), трансклеточная жидкость (ликвор, жидкости желудочно-кишечного тракта, моча мочевого пузыря, водянистая влага глаза и суставная жидкость) [8].

Каждый орган или ткань может получать разные дозы лекарственного средства, и лекарственное средство может оставаться в разных органах или тканях в течение разного времени. Распределение препарата между тканями зависит от проницаемости сосудов (существенно увеличивается при воспалении), регионального кровотока (изменяется при ряде заболеваний), сердечного выброса (зависит от сократительной способности миокарда), скорости перфузии ткани (зависит от функций органа и его удалённости), pH ткани (в воспалительном выпоте накапливаются гидрофильные (полярные) лекарства), а также от способности препарата связывать белки плазмы и растворяться в липидах [9]. Препараты легко распределяются в хорошо перфузируемых органах,

таких как печень, сердце и почки, а в мало перфузируемых тканях (например, мышечной и жировой) или периферических органах, наоборот, плохо [10].

Лекарственное средство может перемещаться из плазмы в ткань до тех пор, пока не установится некое равновесие. Самым простым гистогематическим барьером является сосудистая стенка, поэтому в межклеточное пространство проникают даже гидрофильные лекарственные средства (например, лизиноприл, эналаприл, лозартан, розувастатин, гидрохлоротиазид и т.д.). Благодаря низкому молекулярному весу эти вещества с легкостью переходят во внеклеточные пространства, но встречаются с новыми препятствиями в виде мембран клеток и других биологических барьеров, преодолеть которые возможно только при энергозатратах на работу клеточных транспортных систем. В отличие от них, липофильные средства (рамиприл, фозиноприл, периндоприл, зофеноприл, трандолаприл, телмисартан, валсартан, аторвастатин, симвастатин, индапамид, хлорталидон, метопролол, бисопролол, дигоксин и т.д.) беспрепятственно проникают в клетки, диффундируют через большинство преград, растворяются в фосфолипидных мембранах, а следовательно, быстро распространяются по организму, попадая в совершенно разные органы и ткани.

Таким образом, степень тканевого распределения определяет органопротекцию, а липофильность даёт лекарственному средству намного больше возможностей для получения доступа к месту основного действия и комплексной реализации своих клинических эффектов. Объем распределения может быть увеличен при почечной (из-за задержки жидкости) и печеночной недостаточности и, наоборот, — может быть уменьшен при обезвоживании [11].

Липофильность и нежелательные явления

С другой стороны, несмотря на свои преимущества перед водорастворимыми лекарственными средствами, слишком высокие показатели липофильности связаны с нежелательными свойствами препаратов, такими как обширный и непредсказуемый метаболизм, высокое связывание или накопление белков плазмы в тканях. Многочисленные исследования физико-химических свойств соединений показали, что очень высокий индекс липофильности коррелирует с токсичностью [12].

Следует также помнить, что величина растворимости химического соединения влияет не только на его фармакокинетику, но и на его токсичность. Поскольку нежелательная фармакокинетика и токсичность соединений-кандидатов в лекарства являются основными причинами неудач в разработке их потенциальных представителей, по мере которой ощутимо растут затраты производителей, то широко признано, что эти самые параметры, объединённые

аббревиатурой ADMET (адсорбция, распределение, метаболизм, выведение), следует оценивать специальными методами в разных средах (*in vitro*, *in vivo*, *in silico*) и формульными расчётами как можно раньше, ибо "ранний сбой — дешевый сбой" [13].

Особую категорию пациентов составляют лица с морбидным ожирением, коморбидные "сосудистые" больные с углеводными нарушениями и пожилые пациенты с лишним весом, у которых низкие дозы липофильных препаратов могут быть малоэффективными, а высокие дозы (особенно, препаратов, влияющих на центральную нервную систему) ввиду широких пределов распределения (если препарат легко проникает в жировые отложения, то объём его распределения может резко увеличиться) и продолжительности депонирования в избыточно выраженной жировой ткани — опасными. Лекарственные средства, накопленные в тканях организма (в т.ч. в жировой), могут начинать свою работу медленно и незаметно, но в результате пролонгированного действия их суммарный эффект может стать избыточным для такого пациента [14]. Содержание жира у разных людей неодинаково, поэтому и объём распределения для липофильных веществ также подвержен существенным колебаниям. Потому назначение умеренно липофильных лекарственных средств в средних терапевтических дозах представляется авторам основной стратегией ведения данных больных.

Липофильность и создание новых лекарств

С каждым днём в литературе появляется всё больше доказательств необходимости контроля над липофильностью, которая должна находиться в рамках оптимального диапазона — это способно улучшить качество соединений и их терапевтический успех.

Так, липофильные конъюгаты низкомолекулярных лекарственных средств широко используются в клинических и доклинических исследованиях для достижения ряда фармакокинетических и терапевтических преимуществ. Комбинация липидных систем доставки лекарств с пролекарствами даёт несколько преимуществ, включая улучшенную фармакокинетику и повышенную абсорбцию. Липидизация и использование липидных носителей могут увеличить фармакологический период полувыведения препарата, тем самым улучшая фармакокинетику и позволяя реже вводить дозу. Липиды также обладают такими преимуществами, как повышенная абсорбция через кишечник при пероральном всасывании лекарств и в центральной нервной системе при доставке в мозг. Эндогенные белки связывают липиды в крови и переносят их в печень, обеспечивая воздействие на этот орган. Лекарства со значительными побочными эффектами в желудке могут быть специфически доставлены в энтероциты за счет использования липаз для ак-

АД — артериальное давление, ИМ — инфаркт миокарда, ХС-ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности. 1. Общая характеристика лекарственного препарата Липертранс®, ЛП-004920 от 12.07.2018. 2. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2023 Dec 1;41(12):1874-2071. 3. Sever P. et al. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J*. 2006;27:2982-2988. doi:10.1093/eurheartj/ehl403. 4. Athyros VG. et al. Effect of statins and ACE inhibitors alone and in combination on clinical outcome in patients with coronary heart disease. *J Hum Hypertens*. 2004;18(11):781-788. doi:10.1038/sj.jhh.1001748. 5. Sever P. et al. Coronary heart disease benefits from blood pressure and lipid-lowering. *Int J Cardiol*. 2009;135(2):E18-222. 6. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Russ J Cardiol*. 2020;25(5):3826. doi:10.15829/1560-4071-2020-3826.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



тивации пролекарств. Липиды можно использовать для воздействия на лимфатическую систему, минуя печень и избегая метаболизма первого прохождения. Лимфатическая направленность также важна для противовирусных препаратов [5].

Таким образом, роль липофильности в определении общего качества молекул-кандидатов в лекарственные средства имеет первостепенное значение, а при создании нового лекарственного препарата (в т.ч. комбинированного) крайне важно подбирать оптимальное значение липофильности всех его компонентов, от которых будут зависеть его фармакокинетические свойства (абсорбция, распределение, метаболизм, выведение и токсичность) и общая пригодность. Одним из представителей лекарственных препаратов, сочетающих в себе рациональную комбинацию умеренно липофильных и длительно действующих ингредиентов (амлодипин, аторвастатин, периндоприла аргинин), назначаемых в средних дозах, является лекарственный препарат "Липертанс" (АО "Сервье").

Амлодипин (связь с белками 97%, объём распределения 21 л/кг)

Все блокаторы медленных кальциевых каналов (антагонисты кальция) расширяют крупные артериальные сосуды и резистентные артерии, оказывая благоприятное сосудистое и дополнительное гемодинамическое действие [15].

Амлодипин — это рацемическая смесь право- и левовращающего энантиомеров, которые содержат в себе гидрофильную и липофильную часть, что делает вещество амфифильным, т.е. способным растворяться в любых биологических средах. Амфифильность придаёт молекуле амлодипина ряд дополнительных свойств, которые, возможно, отражаются и на его клинических эффектах: антигипертензивном, антиангинальном/антиишемическом, антиатеросклеротическом и антиагрегантном [16].

Антиоксидантные свойства амлодипина и его способность предотвращать повреждение мембран свободными радикалами сравнивалось с другими блокаторами кальциевых каналов и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ, иАПФ). Амлодипин ингибировал образования перекиси липидов на порядок сильнее фелодипина, верапамила, дилтиазема и каптоприла [17].

Ещё одним уникальным свойством амлодипина является его способность в большом количестве связываться с фосфолипидами клеточных мембран и образовывать своеобразные "мембранные" депо [18]. Длительность эффекта амлодипина (до 24-30 ч, у пожилых до 35 ч), позволяющая принимать препарат однократно в сутки, связана именно с его пролонгированным поэтапным высвобождением из "мембранного" и "плазменного" депо [19].

Аторвастатин (связь с белками 98%, объём распределения 6 л/кг)

Статины обеспечивают защиту сердечно-сосудистой системы независимо от исходного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности. Именно эндотелиальное действие статинов в значительной степени способствует их противовоспалительному, антитромботическому и васкулопротекторному действию. Важно отметить, что действие иАПФ или статинов не ограничивается коррекцией функционирования одного эндотелиального медиатора, а обладает более широким спектром эндотелиотропных свойств, которые доказали свою эффективность в предотвращении атеротромбоза и других васкулопатий [1].

В соответствии с их растворимостью статины можно разделить на гидрофильные и гидрофобные (липофильные). К последним относятся церивастатин, симвастатин, флувастатин, ловастатин, аторвастатин и питавастатин, которые, наряду с липофильными препаратами других классов, обладают способностью распределяться в тканях путём простой диффузии. Очевидно, что гидрофильные правастатин и розувастатин такой возможности лишены, и для их прохождения внутрь клетки и выполнения своей непосредственной роли (ингибирования фермента ГМГ-КоА-редуктазы) им нужны специальные белковые транспортеры. Растворимость статинов также влияет на их выведение — липофильные метаболизируются мембраносвязанными ферментами цитохрома P450 (CYP), а гидрофильные — в основном выводятся без изменений [20].

С точки зрения основного эффекта гидрофильные и липофильные статины в условиях ишемической болезни сердца проявляют схожесть, что подтверждено метаанализом 11 рандомизированных клинических исследований (n=11697 пациентов), рандомизированных в группы липофильных (n=5736) и гидрофильных статинов (n=5961). Так, по сравнению с гидрофильными статинами липофильные препараты продемонстрировали сопоставимое снижение риска серьезных неблагоприятных сердечных событий, инфаркта миокарда, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от всех причин, а также реваскуляризации сердца и инсульта. Госпитализация по поводу сердечно-сосудистых заболеваний была также значимо ниже в группе пациентов, принимавших липофильные статины, но повышение уровня аланинаминотрансферазы в этой группе — наоборот, выше, чем у пациентов, получавших гидрофильные препараты [21].

В другом метаанализе, включавшем в себя 13 рандомизированных клинических исследований (n=1532 пациентов), липофильные статины значительно снижали смертность от всех причин, сердечно-сосудистую смертность и количество госпитализаций по

поводу ухудшения, кроме того, их эффекты при хронической сердечной недостаточности не изменялись в зависимости от возраста, исходной фракции выброса левого желудочка и причины недостаточности кровообращения. Более того, у пациентов, рандомизированных для приема липофильных статинов, наблюдалось даже некоторое увеличение фракции выброса левого желудочка [22].

С другой стороны, липофильные статины благодаря их высокой способности неизбирательно диффундировать во внепеченочные ткани, такие как скелетные мышцы, повышают риск развития статин-ассоциированных мышечных симптомов, в то время как гидрофильные статины меньше проникают в мышцы и в целом лучше переносятся пациентами [23]. В то же время опасаться современных липофильных статинов с умеренным индексом липофильности точно не стоит, т.к. высокая частота рабдомиолиза (в 10 раз выше по сравнению с другими статинами!) была когда-то показана на самом высоколипофильном представителе класса статинов — церивастатине, которого давно нет на рынке и в привычной терапии "сосудистых" больных [24].

Таким образом, намного важнее помнить, что статины, независимо от способности к большему или меньшему растворению в липидах, играют такую же роль при атеросклерозе, как пенициллин при инфекционных заболеваниях [25]. Значимо снижая сердечно-сосудистые события, включая инфаркт миокарда, инсульт и смерть, статины неспроста названы "новым аспирином" [26].

Периндоприл (связь с белками 20%, объём распределения 0,2 л/кг)

Клинические эффекты любого препарата, включая иАПФ, — это результат сочетания многих факторов, закономерностей и случайностей, которые не связаны только лишь с различиями препаратов по липофильности. Однако с точки зрения тканевых эффектов наиболее благоприятны именно липофильные иАПФ с высокой тропностью (сродством, аффинитетом) к тканевому АПФ и тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Они вездесущи, т.к. легко проникают через мембраны, а потому уменьшают пролиферацию гладкомышечных клеток кардиомиоцитов и замедляют ремоделирование миокарда, сохраняя структуру и архитектуру полосей сердца, что способствует замедлению прогрессирования хронической сердечной недостаточности и антиаритмическому эффекту. Таким образом, чем выше липофильность и больше тропность иАПФ к кардиомиоцитам, тем выше ожидаемые кардиопротективные эффекты. Хорошо проникая через клеточную мембрану, липофильные иАПФ могут блокировать тканевую ренин-ангиотензин-альдостероновую систему не только в сердце, но и во внутренней коре

почек, в легких, в аорте и надпочечниках, а также угнетать все паракринные и аутокринные функции ангиотензина II, вырабатываемого тканями [27].

Все иАПФ всасываются перорально, но в результате ряда различий по химической структуре, размеру молекул, периоду полувыведения, липофильности (коэффициенту распределения в среде октанол/вода), соотношению минимума и пика действия по-разному влияют на скорость прохождения клеточных мембран или гистогематических барьеров [28].

Наибольшей липофильностью обладают фозиноприл и зофеноприл, минимальной — эналаприл и лизиноприл, а периндоприл и рамиприл наделены промежуточными показателями липофильности [29]. иАПФ с более высокой липофильностью обладают также плейотропным эффектом, выражающимся в усилении выработки оксида азота и ингибировании апоптоза артериальных эндотелиоцитов и кардиомиоцитов [30]. Чтобы доказать связь липофильности иАПФ с их эффективностью в части способности предотвращать инфаркт миокарда были проведены несколько клинических испытаний [31], результатом которых стало отсутствие четкой корреляции между липофильностью и ингибирующей активностью АПФ, однако препараты с максимально высокой (фозиноприл, зофеноприл) или, наоборот, предельно низкой липофильностью (эналаприл, лизиноприл) были связаны с более высокой смертностью, чем рамиприл и периндоприл, обладающие умеренной липофильностью [32].

Как известно, иАПФ имеют второе название — "брадикин-потенцирующий фактор", т.к. блокируя одну из кининаз, увеличивают содержание брадикинина, что приводит к вазодилатации и дополнительному снижению давления и уменьшению ишемии. Дополнительные эндотелиопротекторные, антипролиферативные, антиоксидантные, антитромботические и антиатеросклеротические свойства иАПФ могут быть связаны с этим же механизмом. Прямые антиатерогенные эффекты иАПФ ассоциированы с их васкулопротекторными свойствами, включая антипролиферативную и антимиогенную активность, влияние на функцию эндотелия, защиту от разрыва бляшек, антитромботические эффекты и возможные антиоксидантные свойства. Исследования показали, что сульфгидрильные иАПФ обладают антиоксидантным потенциалом для улучшения функции эндотелия, что может оказывать клиническое влияние на растяжимость артерий. Однако нет исследований, которые бы напрямую сравнивали влияние сульфгидрильных (каптоприл, зофеноприл) и несulfгидрильных иАПФ (карбоксильных (периндоприл, рамиприл, лизиноприл, эналаприл и т.д.), фосфинильных (фозиноприл)) на артериальную жесткость [33].

Рациональность, эффективность и безопасность комбинаторики трёх пролонгированных, умеренно

липофильных и органопротекторных ингредиентов со взвешенно подобраным режимом дозирования, входящих в состав лекарственного препарата "Липертанс" (амлодипин, аторвастатин, периндоприл аргинин), была доказана в ходе восьмилетнего наблюдения за когортой больных с сердечно-сосудистой патологией, нуждающихся в назначении вазопротекторной, антигипертензивной, антиишемической и гиполипидемической терапии. В реальной клинической практике свободная комбинация указанных лекарственных средств лучше других препаратов зарекомендовала себя для 24-часового контроля артериального давления и длительного поддержания липидограммы в целевых значениях, что отразилось на уменьшении потребности видоизменять

ранее подобранную терапию, а также закономерно сказалось на значимом снижении числа сердечно-сосудистых катастроф [34].

Заключение

Таким образом, исследователями в очередной раз были доказаны тезисы: "различия в липофильности соответствуют различиям в клиническом эффекте" и "умеренно липофильные лекарственные средства в средних терапевтических дозах — предпочтительны ввиду оптимального соотношения эффективности и безопасности".

Отношения и деятельность. Статья подготовлена при поддержке компании Сервье.

Литература/References

- Waring MJ. Lipophilicity in drug discovery. *Expert Opin Drug Discov.* 2010;5(3):235-48. doi:10.1517/17460441003605098.
- Lewis DF, Dickens M. Baseline lipophilicity relationships in human cytochromes P450 associated with drug metabolism. *Drug Metab Rev.* 2003;35(1):1-18. doi:10.1081/dm-120018245.
- Arnett JA, Planey SL. The influence of lipophilicity in drug discovery and design. *Expert Opin Drug Discov.* 2012;7(10):863-75. doi:10.1517/174604412012.714363.
- Testa B, Crivori P, Reist M, et al. The influence of lipophilicity on the pharmacokinetic behavior of drugs: Concepts and examples. *Perspectives in Drug Discovery and Design.* 2000;19:179-211. doi:10.1023/A:1008741731244.
- Zaro JL. Lipid-based drug carriers for prodrugs to enhance drug delivery. *AAPS J.* 2015;17(1):83-92. doi:10.1208/s12248-014-9670-z.
- Brugts JJ, Ferrari R, Simoons ML. Angiotensin-converting enzyme inhibition by perindopril in the treatment of cardiovascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2009;7(4):345-60. doi:10.1586/erc.09.2.
- Irby D, Du C, Li F. Lipid-Drug Conjugate for Enhancing Drug Delivery. *Mol Pharm.* 2017;14(5):1325-38. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.6b01027.
- Jacob M, Chappell D, Rehm M. "The 'third space'—fact or fiction?" *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2009;23(2):145-57. doi:10.1016/j.bpa.2009.05.001.
- Rhoades RA, Bell DR. *Medical Physiology: Principles for Clinical Medicine.* Lippincott Williams & Wilkins. 2012, pp. 5-6. ISBN: 978-1-60913-427-3.
- Tsopelas F, Giaginis C, Tsantili-Kakoulidou A. Lipophilicity and biomimetic properties to support drug discovery. *Expert Opin Drug Discov.* 2017;12(9):885-96. doi:10.1080/17460441.2017.1344210.
- Zhu Q, Li X, Xia D, et al. Lipid-Based Formulations for Oral Drug Delivery: Effects on Drug Absorption and Metabolism. *Curr Drug Metab.* 2015;16(3):200-10. doi:10.2174/138920021603150812121453.
- Ginex T, Vazquez J, Gilbert E, et al. Lipophilicity in drug design: an overview of lipophilicity descriptors in 3D-QSAR studies. *Future Med Chem.* 2019;11(10):1177-93. doi:10.4155/fmc-2018-0435.
- Xiong G, Wu Z, Yi J, et al. ADMETlab 2.0: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties. *Nucleic Acids Res.* 2021;49(W1):W5-W14. doi:10.1093/nar/gkab255.
- Bruno CD, Harmatz JS, Duan SX, et al. Effect of lipophilicity on drug distribution and elimination: Influence of obesity. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(8):3197-205. doi:10.1111/bcp.14735.
- Ruschitzka FT, Lüscher TF. Is there a rationale for combining angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium antagonists in cardiovascular disease? *Am Heart J.* 1997;134(2 Pt 2):S31-47. doi:10.1016/s0002-8703(97)70007-3.
- Phillips JE, Preston M. Inhibition of oxidized LDL aggregation with the calcium channel blocker amlodipine: role of electrostatic interactions. *Atherosclerosis.* 2003;168(2):239-44. doi:10.1016/s0021-9150(03)00102-3.
- Mason RP, Walter MF, Trumbore MW, et al. Membrane antioxidant effects of the charged dihydropyridine calcium antagonist amlodipine. *J Mol Cell Cardiol.* 1999;31(1):275-81. doi:10.1006/jmcc.1998.0867.
- Mason RP, Campbell SF, Wang SD, Herbet LG. Comparison of location and binding for the positively charged 1,4-dihydropyridine calcium channel antagonist amlodipine with uncharged drugs of this class in cardiac membranes. *Mol Pharmacol.* 1989;36(4):634-40.
- Murdoch D, Heel RC. Amlodipine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in cardiovascular disease. *Drugs.* 1991;41(3):478-505. doi:10.2165/00003495-199141030-00009.
- Kukes VG, Sychev DA, Shikh EV, et al. "Clinical pharmacology", Moscow: Geotar-Media, 2022, p. 1024. (In Russ.) Кукес В. Г., Сычев Д. А., Ших Е. В. и др. "Клиническая фармакология" (учебник под ред. В. Г. Кукеса, 6-е издание, исправленное и дополненное), Москва: Гэотар-Медиа, 2022, с. 1024. ISBN: 597046807X.
- Bytyci I, Bajraktari G, Bhatt DL, et al. Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Hydrophilic vs lipophilic statins in coronary artery disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Lipidol.* 2017;11(3):624-37. doi:10.1016/j.jacl.2017.03.003.
- Liu G, Zheng XX, Xu YL, et al. Effects of lipophilic statins for heart failure: a meta-analysis of 13 randomised controlled trials. *Heart Lung Circ.* 2014;23(10):970-7. doi:10.1016/j.hlc.2014.05.005.
- Banach M, Rizzo M, Toth PP, et al. Statin intolerance — an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci.* 2015;11:1-23. doi:10.5114/aoms.2015.49807.
- Jamal SM, Eisenberg MJ, Christopoulos S. Rhabdomyolysis associated with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Am Heart J.* 2004;147:956-65. doi:10.1016/j.ahj.2003.12.037.
- Roberts WC. The underused miracle drugs: the statin drugs are to atherosclerosis what penicillin was to infectious disease. *Am J Cardiol.* 1996;78:377-8. doi:10.1016/s0002-9149(96)00441-9.
- Veillard NR, Mach F. Statins: the new aspirin? *Cell Mol Life Sci.* 2002;59:1771-86. doi:10.1007/pl00012505.
- Wiseman LR, McTavish D. Trandolapril. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in essential hypertension. *Drugs.* 1994;48(1):71-90. doi:10.2165/00003495-199448010-00007.
- Raevsky OA, Fetisov VI, Trepalina EP, et al. Quantitative estimation of drug absorption in humans for passively transported compounds on the basis of their physico-chemical parameters. *Quant. Struct.-Act. Relat.* 2000;19:366-74.
- Sidorenko BA, Preobrazhensky DV. In the book: Angiotensin-converting enzyme inhibitors. Litterra, 2007; 351 p. (In Russ.) Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В. В кн.: Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. М, Литтерра, 2007; 351 с. ISBN: 978-5-98216-097-3.
- Wang XZ, Yu ZX, Nie B, Chen DM. Perindopril inhibits myocardial apoptosis in mice with acute myocardial infarction through TLR4/NF- κ B pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(15):6672-82. doi:10.26355/eurev_201908_18558.
- Baer JT, Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE. Comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in the primary prevention of myocardial infarction in hypertensive patients. *Am J Cardiol.* 2004;94(4):479-81. doi:10.1016/j.amjcard.2004.04.063.
- Pilote L, Abrahamowicz M, Rodrigues E, et al. Mortality rates in elderly patients who take different angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction: a class effect? *Ann Intern Med.* 2004;141(2):102-12. doi:10.7326/0003-4819-141-2-200407200-00008.
- Tschudi MR, Noll G, Lüscher TP. Pharmakotherapie der Arteriosklerose und ihrer Komplikationen. Wirkung von ACE-Inhibitoren und HMG-CoA-Reduktase-Hemmern [Pharmacotherapy of arteriosclerosis and its complications. Effect of ACE inhibitors and HMG-CoA-reductase inhibitors]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1997;127(15):636-49. German.
- Cicero AFG, Fogacci F, Rizzoli E, et al.; Brisighella Heart Study Group. Impact of simultaneous management of hypertension and hypercholesterolemia with ACE inhibitors and statins on cardiovascular outcomes in the Brisighella Heart Study: A 8-year follow-up. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022;32(9):2246-54. doi:10.1016/j.numecd.2022.06.017.