

Chiralita – nový horizont farmakoterapie ?

D. Janoška, E. Peterajová

Súhrn

Enantioméry môžu prispieť k liečbe nižšou dávkou pri rovnakej účinnosti. Je reálnejšie určenie vzťahu: dávka – odpoveď, možnosti zvýšenia dávky bez rizika nežiadúcich a vedľajších účinkov. Poznaním vlastností enantiomérov je predikovateľná farmakokinetika a farmakodynamika a pri vylúčení nežiadúceho enantioméru možno znížiť toxicitu a NÚ.

Kľúčové slová: chiralita, enantiomér, farmakokinetika, farmakodynamika, NÚL

Čo označuje pojem chiralita? Chirálné zlúčeniny sú také zlúčeniny, ktorých zrkadlové obrazy nie je možné vzájomne stotožniť. Názov chiralita pochádza z gréckeho pojmu pre ruku (cheiros). Izoméry majú rozdielnu priestorovú, trojrozmernú štruktúru – prirovnávajú sa k obrazu pravej a ľavej ruky. Sú to molekuly s atómom uhlíka v strede tetraedra (nazýva sa asymetrický C, stereogénne centrum, chirálne jadro), na ktorý sa viažu rôzne bočné reťazce. Chiralitu charakterizujú niektoré najdôležitejšie pojmy:

- Stereoizoméry – sú izoméry rozdielne v trojrozmernom usporiadaní.
- Enantioméry – sú stereoizoméry s nestotožniteľným zrkadlovým obrazom.
- Racemát – zmes všetkých možných stereoizomérov v rovnakých pomeroch.
- Stereoselektivita – súvis s 1 stereoizomérom.
- Enantioméry bývajú označované symbolmi označujúcimi rotáciu polarizovaného svetla zlúčeninou alebo priestorové usporiadanie molekuly: (+) (-); (D) (L); (R) (S).

Pojem chiralita nie je nový, aj keď za rok 2001 dostali Nobelovu cenu za chémiu William S. Knowles a Ryoji Noyori „za prácu s chirálne katalyzovanými hydrogenačnými reakciami“ a K. Barry Sharpless „za jeho prínos na chirálne katalyzovaných oxidačných reakciách“. Roku 1901 dostal Nobelovu cenu Jacobus Henricus van't Hoff „za objav chemickej dynamiky a osmotického tlaku v roztokoch“ (treba povedať že už v rokoch 1874–1875 rozlúštil štruktúru chirálnych zlúčenín na molekulárnej úrovni). Dávno pred ním, v roku 1815, pozoroval Libout ohýbanie polarizovaného svetla niektorými

roztokmi a roku 1848 sa Pasteurovi podarila extrakcia optických izomérov. Roku 1904 Lord Kelvin zaviedol definíciu stereoizomérov.

Mnohé chemické zlúčeniny v organizme sú homochirálné, príroda používa len 1 typ. Napríklad aminokyseliny v bielkovinách sú ľavotočivé, cukry v DNA a RNA zasa pravotočivé. Niektoré biologické receptory sú selektívne a „pasuje“ im len jeden enantiomér (napríklad 5-HT preferuje (S), D2 a D3 skôr (R) enantioméry). Prečo tomu tak je nie, je jasné. Náhoda, že by sa prvý „živý“ tvor poskladal špecificky z chirálnych skupín je nekonečne malá. Objavili sa hypotézy, že magnetické pole zeme, v praveku našej planéty oveľa silnejšie ako dnes, spôsobilo chiralitu (názory proti však vylučujú až tak silnú intenzitu poľa). Moderná je teória, že rôzna citlivosť na UV žiarenie v medzihviezdnom priestore selektuje odolné enantioméry a tieto sa mohli (za prispenia komét?) dostať na Zem, ako základné kamene biologicky aktívnych zlúčenín – predchodcov prvých živých organizmov.

Znáмым príkladom receptorovej špecifity pre enantioméry sú aromatické zlúčeniny, ktorých rôzne enantioméry vnímame ako rozdielne látky. Z veľkého množstva sú ako príklad uvedené nasledovné látky:

- (S)-limonén – citrónová vôňa, (R)-limonén – pomarančová vôňa,
- (S)-karvon – rascová vôňa, (R)-karvon – mäťová vôňa,
- (S)-alfa ionín – drevená cédrová vôňa, (R)-alfa ionín – fialkovo ovocná vôňa.

Dôsledky existencie enantiomérov sú však ďalekosiahlejšie pri liekoch, kde sa môžu významne uplatniť ich rozdielne vlastnosti.

Biotransformácia

Pre liek platia rozdielne metabolické dráhy, ktorých dôsledkom môže byť napríklad to, že (R)-Ifosamid má liečivý účinok, (S)-Ifosamid zasa toxický účinok. Racemát týchto látok je toxický.

Rozdielny bunkový transport

L-metyldopa podlieha selektívnemu transportu v oku kráľika, D-enantiomér je v tkanivách distribuovaný rovnomerne. (S)-aporfíny sú selektívne pre DA-receptory v limbickej oblasti (takáto podobnosť sa preto hľadá aj pri neuroleptikách).

Rozdielna väzba na bielkoviny má za dôsledok rozdiely v eliminácii naviazanej látky.

Toxicita a nežiadúce účinky

(-)-Prilocain je anestetikum, (+)-prilocain je toxický, spôsobuje methemoglobulínémiu. (S)-etambutol je antituberkulotikum, (R) spôsobuje slepotu. (S)-penicilamín pôsobí antireumaticky, (R) je extrémne toxický. (S)-talidomid (Contergan) je extrémny teratogén, (R) má sedatívne, protizápalové a hypnotické účinky (ľudská pečeň, bohužiaľ, obsahuje zvláštny enzým, ktorý konvertuje (R) na (S)).

Rozdiely v účinnosti lieku

Losartan (R) je účinný, (S) nemá žiaden účinok L-DOPA je účinná, R-DOPA nie, je dokonca toxická, (S) Reboxetin je menej účinný, ale má menej NÚL ako (R). Profen – účinný je len (S) enantiomér. Warfarin: účinný je (R) aj (S) enantiomér, avšak iným mechanizmom účinku. Môže sa objaviť i antagonizmus: (+)-Pinacidol je opiátový agonista, (-) napopak antagonist. Účinnosť môže byť odlišná: (-)-indakrinon je diuretikum, (+)-indakrinon je urikosurikum.

V psychiatrii sa takisto stretávame s chiralitou v rôznych podobách. Niektoré antidepresíva poznáme vo forme racemátu – mianserin, mirtazapín, venlafaxín, reboxetin, trimipramín, milnacipran, citalopram, fluoxetín. Selektívnymi enantiomérmi sú napríklad paroxetín, sertralín, S-citalopram. Existujú aj nechirálné zlúčeniny s chirálnym metabolitom – príkladom je amitriptylín. Z ďalších liekov možno poukázať na tioridazín, ktorý má množstvo chirálnych metabolitov (sulforidazín a mesoridazín) a sú terapeuticky aktívne, iné chirálne metabolity súvisia s vedľajšími účinkami. Ukazuje sa, že (+) enantiomér je lepší ako racemát. (S)-zopiclon má vyššiu afinitu k BDZ receptorom a dlhší polčas eliminácie ako (R) forma. Skúmajú sa enantioméry benzo-

diazepínov (receptor rôzne viaže enantioméry flunitrazepamu alebo oxazepamu). (R) metadon má 10x vyššiu afinitu k receptorom a 50x vyššiu analgetickú silu ako (S) enantiomér, ktorý je v podstate inaktívny. Amisulprid je racemát, pričom (S)-enantiomér je 50–300x farmakologicky účinnejší ako (R)-forma. S-amisulprid je aktuálne vo fáze klinického skúšania. Často je používaná analgetická liečba – enantioméry tramadolu pôsobia synergicky: (-)-tramadol je potentnejší inhibítor spätného zachytávania noradrenalinu, (+)-tramadol je silnejší mí-agonista a inhibítor spätného zachytávania serotonínu (5HT).

V súčasnosti prebieha intenzívne preverovanie doteraz vyrábaných liekov z hľadiska zistenia vlastností jednotlivých enantiomérov. Dôsledkom je výroba lieku vo forme enantioméru. Príkladom môžu byť niektoré už vyrábané lieky: levodopa (S), acetylcystein (R), acidum folicum (S), methotrexat (S), levomethadon (R), levofloxacin (S), adrenalin (R), omeprazol (S). V blízkej budúcnosti sa očakáva uvedenie S-citalopramu, levocetirizínu, D-methylfenidátu, S-oxybutynínu, R-fluoxetinu, S-zopiclonu, S-doxazosínu.

Záver

Záverom možno konštatovať, že enantioméry môžu prispieť k liečbe nižšou dávkou pri rovnakej účinnosti. Je reálnejšie určenie vzťahu dávka – odpoveď, možnosti zvýšenia dávky bez rizika nežiadúcich a vedľajších účinkov. Je predikovateľná farmakokinetika a farmakodynamika a je možné zníženie toxicity a NÚ pri vylúčení nežiadúceho enantioméru.

Literatúra

Literatúra je u autorov.

Do redakcie došlo 15.9.2002.