

## Компьютерный прогноз комбинированного действия препаратов, используемых в терапии артериальной гипертонии

О.А. Гомазков, А.А. Лагунин, В.В. Поройков

ГУ НИИ биомедицинской химии им. В.Н.Ореховича РАМН. Москва, Россия

### Combined effects of antihypertensive medications: computer prognosis

O.A. Gomaskov, A.A. Lagunin, V.V. Poroykov

V.N. Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry, Russian Academy of Medical Sciences. Moscow, Russia

---

Современная идеология комбинированной терапии артериальной гипертонии (АГ) базируется на использовании препаратов с различными механизмами фармакотерапевтического действия. Несмотря на большое число клинических исследований в основе такой терапии лежит преимущественно эмпирический опыт клинициста. Компьютерная программа и база данных PASS (Prediction of Activity Spectra of Substances – сайте <http://www.ibmc.msk.ru/PASS>) позволяет прогнозировать вероятный спектр действия вещества, свойственный данной химической структуре. С помощью PASS могут оцениваться: (а) основные фармакотерапевтические эффекты вещества; (б) биохимические механизмы, на которых основаны эти действия; (в) возможные побочные (токсические) влияния. Рассмотрение некоторых препаратов, применяемых в терапии артериальной гипертонии (лизиноприл, амлодипин, трандолаприл и др.) позволило представить информацию о спектре действия препаратов и клеточно-биохимических механизмах. С большой степенью вероятности были прогнозированы дополнительные, ранее не учитываемые, фармакотерапевтические эффекты. Эти эффекты не являются следствием вазодилаторной активности веществ, а связаны со спецификой его химической структуры. Использование компьютерной программы PASS представляет клиницисту уникальную информацию о возможной “полиmodalности” препарата, а также побочного действия при терапии АГ ее осложнений.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, комбинированная терапия, компьютерный прогноз биологической активности, PASS.

Modern concept of arterial hypertension (AH) combined therapy is based on using agents with various pharmacotherapeutic mechanisms of action. Despite the impressive number of clinical trials conducted, the real-life basis for combined therapy is mostly clinician’s empirical experience. Computer program and database PASS (Prediction of Activity Spectra of Substances; website <http://www.ibmc.msk.ru/PASS>) gives an opportunity to predict potential activity spectra for specific chemical structures. PASS could be used for assessment of: a) main pharmacotherapeutic effects; b) biochemical mechanisms underlying these effects; c) possible adverse (toxic) effects. Using this approach for some antihypertensives (lisinopril, amlodipine, trandolapril, etc.) provided information on medication action spectra and cellular-biochemical mechanisms. Reliable prognostic data were obtained for additional, unstudied before, pharmacotherapeutic effects. These vasodilatation-independent effects are linked to chemical structure specifics. PASS program provides clinicians with unique information on potential medication polymodality and adverse effects in treating AH and its complications.

**Key words:** Arterial hypertension, combined therapy, computer prognosis of bioactivity, PASS.

---

## Идеология комбинированной терапии артериальной гипертензии

Терапия множественных форм артериальной гипертензии (АГ) предполагает использование препаратов с различными механизмами фармакотерапевтического действия. Их применение направлено на нивелирование как основных причин (патогенетических механизмов) заболевания, так и предупреждение поражений органов мишеней (ПОМ): сердца, мозга, почек, эндокринной системы. В арсенале клинициста имеется большой перечень зарегистрированных препаратов, которые можно разделить в соответствии с механизмами действия на несколько классов: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ); антагонисты ангиотензиновых рецепторов; антагонисты кальция (АК); диуретики (Д);  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноблокаторы (АБ); агонисты  $I_1$ -имидазолиновых рецепторов.

В современной клинике используется несколько комбинаций антигипертензивных препаратов (АГП) различных классов: сочетание ИАПФ и Д; АК и  $\beta$ -АБ; АК и Д и др. Такие комбинации составляются в соответствии с тактикой ведения пациента на основе анализа его индивидуальности и формы развития болезни. В расчет, как правило, принимаются неосложненная или осложненная ПОМ формы АГ; патология, сопряженная с нефропатией и/или атеросклерозом; АГ, развивающаяся на фоне сахарного диабета; АГ больных с ишемической болезнью сердца или после перенесенного инфаркта миокарда и др. [1–3].

Комбинированная терапия, т. е. одновременное использование нескольких АГП в соответствии со спецификой и формой заболевания, составляет содержание современной идеологии лечения АГ. Результаты многоцентровых исследований с использованием комбинированной терапии АГ были отражены в рекомендациях Европейских обществ по гипертензии и кардиологии и Всероссийского научного общества кардиологов [4]. При сочетании препаратов с различным механизмом фармакотерапевтического действия могут “перекрываться” пути патогенеза АГ, а также нивелироваться возможные проявления побочного действия препаратов. С другой стороны, возможно напротив, наложение токсических эффектов используемых для терапии соединений, и предсказание таких проявлений представляется в клинике затруднительным.

Следует признать в целом, что, несмотря на определенные успехи комбинаций АГП и немалое число многоцентровых исследований, проводимых в различных клиниках, этот опыт в значительной мере основан на эмпирическом подходе клинициста. Какие-либо априорные критерии оценки эффективности комбинаций АГП как в отношении их непосредственной антигипертензивной активности, так и возможных побочных эффектов, как правило, отсутствуют.

Кроме того, следует допустить, что каждый конкретный препарат – в соответствии с его химической структурой – может обладать дополнительными видами биологической активности, которые оказываются неучтенными при ориентации на конкретное применение препарата. Подход к решению этих вопросов может быть предложен с использованием средств современной биоинформатики.

## Компьютерное прогнозирование спектра фармакологической активности препарата

Индивидуальная химическая композиция соединения, используемого в качестве медицинского препарата, предопределяет особенности его взаимодействия с клеточно-тканевыми и молекулярными структурами. От этого зависит способность вещества проявлять различные фармакологические эффекты. Степень выраженности таких эффектов обусловлена “аффинностью” соединения, которая зависит от химической конфигурации вещества и специфичности его взаимосвязей с конкретными клеточными мишенями. Профиль действия вещества и уровень активности, определяющие его ценность как терапевтического препарата, изучаются в специальных биологических и фармакологических исследованиях. Однако ни одно вещество невозможно изучить с применением всех известных биологических тестов, хотя количество таких методов и точность определения в арсенале современного исследователя неизменно увеличиваются.

В 1993г была создана первая версия компьютерной программы PASS (Prediction of Activity Spectra of Substances) для предсказания спектра активности соединения, которая позволила на основе анализа химической структуры прогнозировать вероятный спектр активности вещества [5,6]. Программа PASS постоянно развивается, и в настоящее время позволяет анализировать ~ 120 видов биологической активности со средней точностью до 95 %. Прогноз включает также > 3тыс фармакологических эффектов, механизмов действия, специфической токсичности и особенностей метаболизма. С использованием данной программы найдены новые фармакологические вещества с гепатопротекторным, антигипертензивным, ангиогенным, противоопухолевым, анксиолитическим и другими эффектами [7]. Программа PASS позволяет выявлять также новые АГП с двойным механизмом действия [8].

Работа программы PASS включает два компонента: компьютерный анализ химической структуры вещества, представляемого в виде дескрипторов (описания основных элементов структуры в виде многоуровневых “атомных окрестностей”), и базу данных известных биологически активных соединений, на основе которой создана обучающая выборка анализа взаимосвязей структуры вещества с биологической активностью. Результаты прогноза

Число предполагаемых эффектов АГП (ИАПФ и АК) согласно прогнозу PASS

Препараты	Эффекты	Биохимические механизмы действие	Побочное
Лизиноприл	36	85	5
Периндоприл	35	21	4
Фозиноприл	7	2	-
Трандолаприл	23	17	2
Верапамил	50	23	6
Амлодипин	31	15	8

представлены как оценки вероятности наличия ( $P_a$ ) и отсутствия ( $P_i$ ) активности, имеющие значения от 0 до 1. Подробное ознакомление с программой PASS и возможность ее практического использования для анализа спектра биологической активности конкретного вещества могут быть реализованы на сайте <http://www.ibmc.msk.ru/PASS>.

Обучающая выборка программы PASS постоянно обновляется, и в нее включаются новые виды биологического действия, новые фармакологические мишени и новые биологически активные соединения, информация о которых появляется в литературе [9,10].

### Спектр активности отдельных соединений

Согласно прогнозу PASS для каждого из основных АГП возможно проявление нескольких видов основных эффектов, механизмов биохимического действия и побочных (токсических) влияний (таблица 1). Например, для лизиноприла число таких эффектов оказывается значительным, тогда как для аналогичного по основному механизму терапевтического действия ИАПФ фозиноприла, напротив, невелико. Эти сравнения, приводимые здесь для группы ИАПФ, а также препаратов другого класса (амлодипина и верапамила) отражают степень избирательности вещества как фармакотерапевтического средства. Они соответствуют индивидуальной химической специфичности вещества, значимой для проявления его активности. Другими словами,

они отражают степень сходства структуры соединения со структурами множества других веществ, проанализированных с точки зрения их известных фармако-биохимических характеристик, включенных в обучающую выборку программы PASS. Соответственно, число вероятных побочных эффектов оказывается также вариабельным, однако никак не связываемым пропорционально с величинами общего действия и биохимических механизмов активности.

В таблице 2 представлены данные прогноза, проведенного с помощью программы PASS для лизиноприла. (В соответствии с данными Программы PASS информация на всех последующих рисунках представлена в англоязычном написании; цифрами обозначен уровень прогноза [ $P_a$ ] в рамках допустимой достоверности). Во-первых, прогнозируется антигипертензивное действие, конкретизируемое как активность почечного вазодилатора и фибринолитического агента. Существенно, что эта позиция подтверждается прогнозом биохимических механизмов действия препарата (правая часть таблицы), где прогнозируется ингибирующая активность лизиноприла в отношении как самого АПФ (пептидилдипептидаза), так и других протеиназ сходной субстратной специфичности. Кроме того, действие лизиноприла ассоциируется, согласно прогнозу PASS, с торможением активности калликреина почек и антагониста рецепторов фибриногена. Таким образом, активность лизиноприла

Таблица 2

Лизиноприл. Прогнозируемые эффекты и биохимические механизмы

Общее действие	Биохимические и клеточные механизмы
0.564 Вазодилатация периферическая	0.867 Ингибитор пептидилдипептидазы D
0.551 Вазодилатация ренальная	0.645 Ингибитор трипептидилпептидазы
0.667 Фибринолитическая активность	0.582 Ингибитор непролизина
0.759 Стимулятор гемопоэза	0.518 Ингибитор аминопептидазы B
0.639 Иммуностимулирующая активность	0.515 Ингибитор аланиламинопептидазы
0.583 Иммуномодулирующая активность	0.674 Ингибитор калликреина почек
0.623 Противовоспалительная активность, поджелудочная железа	0.797 Антагонист рецептора фибриногена
0.555 Ноотропное действие	0.675 Агонист интерлейкина-2
0.654 Психостимулирующая активность	0.572 Антагонист рецептора анафилоксина
0.621 Нейропротективная активность	0.553 Антагонист каинатного рецептора 4
	0.491 Агонист глицинового сайта рецептора NMDA
	0.432 Агонист нейрокина
	0.503 Агонист фолликулостимулирующего гормона
	0.591 Антагонист апоптоза

**Таблица 3**

Сравнение терапевтических эффектов лизиноприла и трандолаприла, прогнозируемых программой PASS

Лизиноприл	Трандолаприл
0,609 Терапия васкулярных периферических расстройств	0.519 Терапия васкулярных периферических расстройств
0.673 Терапия бокового амиотрофического склероза	0.651 Терапия рассеянного склероза
0,624 Терапия рассеянного склероза	0.606 Терапия когнитивных расстройств
0.819 Терапия системной волчанки	0.564 Терапия психосексуальных расстройств
0.476 Терапия респираторного дистресс-синдрома	0.450 Терапия аутоиммунных заболеваний
0,632 Терапия серповидноклеточного синдрома	0.744 Терапия урологических расстройств
0,768 Терапия урологических расстройств	

как вазодилататора конкретизируется прогнозом биохимических механизмов, специфичных для данного химического соединения.

Однако новой позицией в отношении лизиноприла как препарата, используемого по прямому назначению для терапии АГ, оказывается прогноз его активности как иммуностимулятора, с большой вероятностью как ВИЧ-иммуномодулятора. Эти результаты можно также связать с прогнозируемыми данными по механизму действия препарата как агониста рецепторов интерлейкина 2. Третьей “новостью”, связанной с прогнозом в отношении лизиноприла, оказывается его действие как ноотропного агента (нейропротектора, психостимулирующего вещества и антагониста нейроапоптоза). И в этом случае такая активность конкретизируется прогнозом для лизиноприла как антагониста каинатного рецептора 4, агониста NMDA (N-метил-D-аспарат) рецепторов и агониста пептида нейрокинаина. Следует подчеркнуть, что результаты прогноза этих биохимических механизмов получаются, согласно PASS, независимо от других видов активности. Они подтверждают, что ноотропное и иммуностимулирующее действия лизиноприла не являются следствием его вазодилатирующих свойств, а связаны с особенностью химической структуры вещества.

Сравнение терапевтических эффектов лизиноприла и другого ИАПФ трандолаприла (соединения относительно схожей, однако, отличающейся структуры) показывает повторение позиций по терапии неврологической патологии, конкретизируемых достаточно подробно для нарушения когнитивных функций, амиотрофического латерального и рассеянного склероза, психосексуальных расстройств

и др. Прогнозируется возможная терапевтическая активность в отношении респираторного дистресс-синдрома для лизиноприла и нарушений почечной функции для обоих ИАПФ (таблица 3).

Существенно сравнение прогнозируемых эффектов (общее действие) и биохимических механизмов для амлодипина, АК. Для этого вещества система PASS предсказывает более широкий профиль вероятных видов активности, включающий информацию о генерализованной вазодилататорной активности как коронарного и почечного вазодилататора, а также антиангинальное, кардиотропное и антиишемическое церебральное действия. Согласно правой части таблицы 4, эти свойства амлодипина, по-видимому, связаны с механизмом его активности как АК L-типа и агониста интегративности клеточных мембран различных тканей организма. С этой точки зрения оказывается обоснованно прогнозируемым применение комбинации лизиноприл + амлодипин – препарат Экватор® (ГЕДЕОН РИХТЕР, А/О, Венгрия). С меньшей вероятностью, чем в выше приведенных случаях, для лизиноприла и трандолаприла, предсказывается нейропротективная активность амлодипина, хотя в рамках прогноза терапевтического действия возможно его применение для терапии латерального амиотрофического склероза и других видов заболеваний (аутоиммунных расстройств, почечной дисфункции и атеросклероза).

В рамках более углубленного анализа можно полагать, что влияние лизиноприла, трандолаприла, амлодипина затрагивает несколько уровней реализации в различных системах организма. Первый уровень связан с непосредственной фармакологи-

**Таблица 4**

Амлодипин. Прогнозируемые эффекты и биохимические механизмы

Общее действие	Биохимические и клеточные механизмы
0.670 Антагонист кальция	0.877 Блокада Ca <sup>2+</sup> -каналов L-типа
0.676 Гипокалиемия	0.929 Агонист интеграции мембран
0.819 Общая и периферическая вазодилатация	0.820 Ингибитор проницаемости мембран
0.628 Ренальная вазодилатация	0.532 Антагонист калмодулина
0.860 Коронарная вазодилатация	Терапевтический эффект
0.768 Антиангинальная активность	0.667 Терапия ишемии миокарда
0.524 Ингибитор агрегации тромбоцитов	0.519 Терапия атеросклероза
0.958 Нейропротективное действие	0.604 Терапия бокового амиотрофического склероза
0.661 Защита мозга от ишемии	0.629 Терапия урологических расстройств
0.637 Защита от онкогенеза	

ческой спецификой вещества как ИАПФ или АК. Далее эффект распространяется на функциональные звенья ноотропного и/или иммуногенного ряда, не связанные непосредственно с вазодилатирующими свойствами этих препаратов. Соответственно, уровнем следующего порядка оказывается “букет” терапевтических свойств, схожий по общему представлению для лизиноприла, трандолаприла и амлодипина, но выраженных в разной степени и обусловленных отличающимися биохимическими механизмами. Однако следует еще раз подчеркнуть, что для всех рассматриваемых ситуаций речь идет исключительно о прогнозируемых системой PASS спектрах биологической активности, которые требуют подтверждения в эксперименте и клинике.

### Заключение

Современная идеология комбинированной терапии АГ во множестве ее клинических проявлений базируется на использовании препаратов с различными механизмами фармакотерапевтического действия. Однако, несмотря на большое число клинических исследований, включая многоцентровое изучение комбинаций препаратов, в основе терапии находится преимущественно эмпирический опыт клинициста. Этот опыт не учитывает, как правило, другие фармакотерапевтические свойства препарата, и нередко трактовки новой информации сводятся к констатации неопределенной “полиmodalности” препарата.

Компьютерная программа PASS (предсказание спектра активности соединения) позволяет прогнозировать вероятный спектр действия вещества, свойственный данной химической структуре. При этом независимо могут оцениваться: (а) основные фармакотерапевтические эффекты вещества; (б) биохимические механизмы, на которых основаны

эти эффекты; (в) возможные побочные (токсические) действия.

Рассмотрение некоторых препаратов (лизиноприл, амлодипин, трандолаприл и др.), применяемых в терапии АГ, позволило предсказать вероятные дополнительные влияния их фармакотерапевтической активности. В частности, речь идет о прогнозируемых нейротропном действии названных препаратов, иммунотропной активности ИАПФ и более широком спектре эффектов амлодипина в отношении кардиоваскулярных процессов, включая его возможное антиангинальное действие. Существенно, что практически все виды общего спектра активности препаратов подтверждаются (конкретизируются) прогнозируемыми механизмами биохимического влияния, определяемых независимо в рамках прогноза PASS.

В качестве итога следует указать, что использование компьютерной программы прогнозирования спектра активности вещества на основе его химической структуры предоставляет клиницисту уникальную информацию о возможной “полиmodalности” препарата, о видах побочного действия при терапии АГ ее осложнений. Для фармаколога, а также для фирм, разрабатывающих новые продукты, программа PASS дает прогноз спектра действия соединения, включая анализ вероятных побочных реакций, которые могут быть скорректированы в режиме комплексного использования. Существенным оказывается то, что программа PASS имеет значительные преимущества перед другими методами изучения фармакологических продуктов за счет меньшей стоимости проводимых работ и экономии временных ресурсов.

Материалы данного исследования были доложены на Всероссийской научно-практической конференции “Артериальная гипертония и предупреждение сердечно-сосудистых катастроф” (Вологда, 2007).

### Литература

1. Messerli FH. Combination therapy and hypertension. Science Press Ltd 2003.
2. Van Zwieten PA, Farsang C. Interactions between antihypertensive agents and other drugs. ESN Newsletter 2003; 4(17).
3. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В. Комбинированная терапия в современной стратегии артериальной гипертонии. Обзор данных по эффективности и безопасности применения фиксированной комбинации валсартана и гидрохлортиазида. Кардиология 2006; 46(10): 87–92.
4. Чазова И.Е., Бойцов С.А., Ниберидзе Д.В. Основные положения проекта второго пересмотра рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертонии. Кардиоваск тер профил 2004; 4: 90–9.
5. Поройков В.В., Филимонов Д.А., Будунова А.П. Сравнение результатов предсказания спектра биологической активности химических соединений компьютерной системой PASS и экспертами. Научно-техн информ, сер. 2, 1993; 6: 11–3.
6. Филимонов Д.А., Поройков В.В., Караичева Е.И. и др. Компьютерное прогнозирование спектра биологической активности химических соединений по их структурной формуле: система PASS. Эксперимент клин фармакол 1995; 58(2): 56–62.
7. Geronikaki A, Druzhilovsky D, Zakharov A, Poroikov V. Computer-aided predictions for medicinal chemistry via Internet. SAR and QSAR in Environ Res 2008; 19, in press.
8. Lagunin AA, Gomazkov OA, Filimonov DA, et al. Computer-aided selection of potential antihypertensive compounds with dual mechanisms of action. J Med Chem 2003; 46(15): 3326–32.
9. Филимонов Д.А., Поройков В.В. Прогноз спектров биологической активности органических соединений. Росс хим ж 2006; 50(2): 66–75.
10. Poroikov V, Filimonov D, Lagunin A, et al. PASS: Identification of probable targets and mechanisms of toxicity. SAR & QSAR in Environ Res 2007; 18(1–2): 101–10.

Поступила 12/03–2008