

І.І. Князькова, д.м.н., професор, завідувачка кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини,  
Харківського національного медичного університету

# До питання про класовий ефект β-блокаторів: варіабельність фармакокінетики та довгострокова ефективність



І.І. Князькова

Блокатори β-адренорецепторів є важливою складовою стандартних стратегій профілактики або лікування багатьох кардіоваскулярних захворювань, як-от інфаркт міокарда, серцева недостатність, аритмії та артеріальна гіпертензія. У рекомендаціях із ведення пацієнтів зі шлуночковими аритміями та профілактики раптової смерті Європейського товариства кардіології зазначено, що при серцевій недостатності β-блокатори мають «виражений корисний вплив на серцеву функцію, захворюваність і виживаність» (ESC, 2015). Утім, ці клінічні ефекти можуть значно відрізнятися для окремих β-блокаторів і в різних пацієнтів.

## Фармакокінетична (ФК) варіабельність β-блокаторів

Кишкова проникність, ефект першого проходження через печінку та ступінь печінкової недостатності є важливими факторами, які визначають ефективність і безпеку β-блокаторів. Приміром, метаболізм метопрололу відбувається переважно печінковим цитохромом CYP2D6; низька активність CYP2D6 асоціюється з підвищеним ризиком побічних ефектів, а висока активність – із неефективністю метопрололу в стандартних дозах. Встановлено, що недиференційоване призначення β-блокаторів значно підвищує смертність у пацієнтів із хронічною систолічною серцевою недостатністю порівняно з індивідуалізованим підходом (до досягнення цільової дози або цільової частоти серцевих скорочень) (Corletto A. et al., 2018).

Починаючи з 1965 року було проведено багато досліджень з вивчення фармакокінетики β-блокаторів. Нещодавно вчені з Данії опублікували аналіз, який узагальнює цей досвід (Agesen F.N. et al., 2019).

В аналіз включили 192 дослідження фармакокінетики 13 β-блокаторів у здорових добровольців після однократного та багаторазового прийому. Середній вік учасників становив 21-37 років. Для кожного β-блокатора розраховували коефіцієнт варіабельності (CV) максимальної плазмової концентрації ( $C_{max}$ ) та площі під ФК-кривою (AUC) в окремих пацієнтів. Варіабельність вважали низькою при CV <40% та високою при CV >40%.

Результати показали, що β-блокатори значно відрізняються за ФК-варіабельністю. Найвища варіабельність спостерігалася для метопрололу, пропранололу, карведилолу й небіволулу, при цьому для метопрололу максимальні та мінімальні AUC відрізнялися в понад 30 разів. Найменшу фармакокінетичну варіабельність мав бісопролол, за яким розташувалися (у порядку зростання варіабельності) атенолол, соталол, лабеталол, надолол і піндолол.

## Чому ФК-варіабельність β-блокаторів так відрізняється?

Біодоступність β-блокаторів значною мірою залежить від ефекту першого проходження через печінку. Цей ефект є вираженим для карведилолу, лабеталолу, метопрололу, небіволулу, окспренололу, пропранололу й тимололу. Крім того, прийом препарату з їжею на 20% зменшує біодоступність атенололу та підвищує цей показник для метопрололу (на 40%) і пропранололу (на 53%). Бісопролол, який продемонстрував найменшу ФК-варіабельність, практично не піддається ефекту першого проходження через печінку і має високу біодоступність (понад 90%) незалежно від прийому їжі.

Метаболізм й елімінація β-блокаторів частково визначаються тим, чи є β-блокатор ліпофільним (у цьому разі він практично повністю метаболізується в печінці) або гідрофільним (у даному випадку елімінація залежить передусім від клубочкової фільтрації). В обговорюваному аналізі гідрофільні β-блокатори, як-от бісопролол, атенолол і соталол, мали загалом низьку ФК-варіабельність, натомість усі β-блокатори з помірною або високою розчинністю у ліпідах (крім небіволулу) продемонстрували високу ФК-варіабельність. Небіволол, попри низьку ліпофільність, мав високу варіабельність ФК-параметрів, що може пояснюватися вираженим ефектом першого проходження через печінку та дуже значними (12-96%) коливаннями біоступності після перорального прийому.

## Клінічні аспекти ФК-варіабельності

Оптимальний β-блокатор забезпечує, з одного боку, ефективне зниження ризику інфаркту міокарда і раптової серцевої смерті, а з іншого – мінімізацію частоти небажаних подій, як серйозних, так і легких. У реальній практиці пацієнти, які потребують лікування β-блокатором, часто мають коморбідні захворювання, а отже, отримують низку супутніх

препаратів, що може призводити до фармакокінетичних взаємодій із подальшою зміною концентрації препарату в крові. Прикладом такої взаємодії є поєднане застосування метопрололу та селективного інгібітора зворотного захоплення серотоніну флуоксетину (інгібітора CYP2D6), який підвищує концентрацію метопрололу зі зростанням ризику брадикардії.

Відомо, що печінковий метаболізм значною мірою залежить від фенотипу людини, і так звані повільні метаболізатори теоретично є більш схильними до побічних ефектів

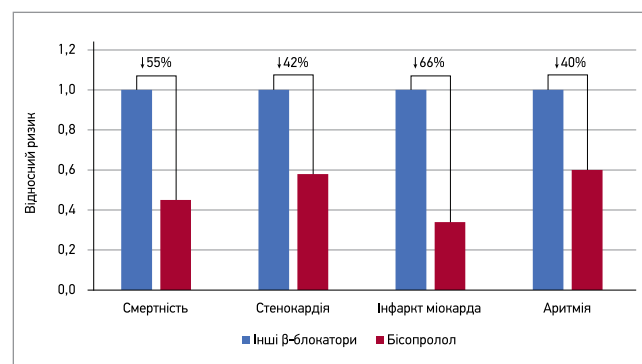


Рис. 1. Довготривала ефективність бісопрололу порівняно з іншими β-блокаторами

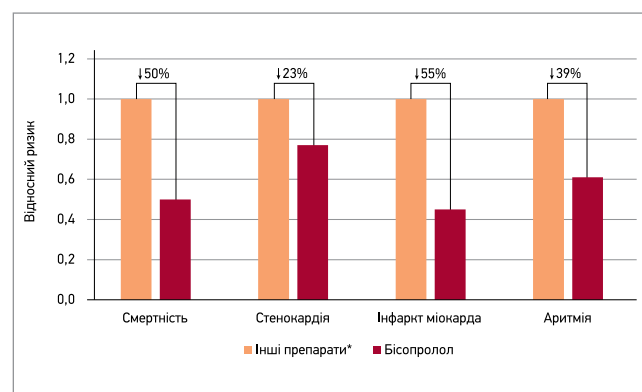


Рис. 2. Довготривала ефективність бісопрололу порівняно з іншими препаратами

Примітка: \* інші препарати, застосовували при стенокардії (крім β-блокаторів).

порівняно зі швидкими метаболізаторами. Проте на практиці ця теорія не завжди підтверджується. Одними з імовірних пояснень є неоднаковий симпатичний тонус у пацієнтів та відносно пласка крива «доза – відповідь» у деяких β-блокаторів. Утім, це питання ще потребує вивчення.

У більшості досліджень, включених до фармакокінетичного аналізу, брали участь особи молодого чи середнього віку, через що справжня фармакокінетична варіабельність може бути недооціненою. На практиці β-блокатори призначаються переважно пацієнтам старшого віку, в яких з огляду на коморбідність і супутні захворювання ця варіабельність, імовірно, є значно більшою. Приміром, у дослідженні Castleden і співавт. була встановлена залежність фармакокінетики пропранололу від віку: у пацієнтів похилого віку після однократного прийому  $C_{max}$  була у 2,3 рази вищою, а після досягнення рівноважного стану плазмова концентрація в 3,1 рази перевищувала таку в молодих пацієнтів. Це може пояснюватися віком зменшенням печінкового кровотоку й ефекту першого проходження через печінку.

Важливим фактором, який необхідно враховувати під час вибору β-блокатора, є β<sub>1</sub>-селективність. Антагонізм до β<sub>1</sub>-адренорецепторів зменшує симпатичну активацію з подальшим зниженням частоти серцевих скорочень й іншими корисними ефектами, натомість блокада β<sub>2</sub>-рецепторів може зумовити вазоконстрикцію непосмугованих м'язів бронхів і кровоносних судин (через це пацієнтам з астмою слід уникати лікування неселективними β-блокаторами). Неселективні β-блокатори також можуть маскувати симптоми гіпоглікемії в пацієнтів із діабетом. Примітно, що бісопролол, який продемонстрував найнижчу варіабельність фармакокінетики, одночасно є одним із найбільш β<sub>1</sub>-селективних β-блокаторів. Та чи реалізують ці теоретичні переваги на практиці?

Відповідь на це запитання надав британського клінічного реєстру CRPD (Sabido M. et al., 2019). В аналіз включили дані дорослих пацієнтів зі стенокардією, діагностованою у 2000-2014 рр., які протягом щонайменше 1 року отримували монотерапію бісопрололом (n=987), іншими β-блокаторами (n=1348) або іншими препаратами, показаними при стенокардії (крім β-блокаторів; n=5272). Протягом періоду спостереження тривалістю до 14 років бісопролол значно зменшував ризик стенокардії, інфаркту міокарда, аритмії та смерті порівняно з іншими β-блокаторами й іншими антиангінальними препаратами (рис. 1, 2). За висновком дослідників, довготривале значне зниження ризику кардіоваскулярних подій і смерті при лікуванні бісопрололом порівняно з іншими β-блокаторами, а також із препаратами інших класів ще раз підтверджує відсутність «класового ефекту» в цього β-блокатора та підтримує сучасну рекомендацію стосовно того, що бісопролол особливо добре підходить як перша лінія терапії стенокардії в умовах первинної медичної практики.

Список літератури знаходиться в редакції.

UA-CONC-PUB-042020-020

## КЛЮЧОВІ МОМЕНТИ

### Що було відомо раніше?

- β-Блокатори є неоднорідним класом препаратів і суттєво відрізняються за фармакологічними властивостями, як-от біодоступність, ліпофільність/гідрофільність, селективність до β<sub>1</sub>-адренорецепторів, внутрішня симпатоміметична активність, наявність додаткових ефектів (блокада α<sub>1</sub>-адренорецепторів, судинорозширювальна дія, антиоксидантний ефект, вплив на оксид азоту) тощо.
- β-Блокатори нового покоління (бісопролол, небіволулу, карведилол) мають більш сприятливий метаболічний профіль та краще співвідношення «ефективність/безпека».
- Лікування β-блокаторами має бути індивідуалізованим, із титруванням до досягнення певної цілі (доза, рівня артеріального тиску, частоти серцевих скорочень або серцевого ритму).

### Що показали останні дослідження?

- β-Блокатори значно відрізняються за своєю фармакокінетичною міжіндивідуальною варіабельністю (тобто варіабельністю ФК-параметрів у різних пацієнтів).
- Серед 13 проаналізованих β-блокаторів високу ФК-варіабельність мали метопролол, пропранолол, карведилол і небіволулу, найменшу ФК-варіабельність продемонстрував бісопролол.
- У реальній клінічній практиці в пацієнтів зі стенокардією бісопролол значно знижував довгостроковий ризик кардіоваскулярних подій і смерті порівняно з іншими β-блокаторами й іншими антиангінальними препаратами.

### Що це означає для клінічної практики?

- Немає «класового ефекту» β-блокаторів.
- Висока ФК-варіабельність β-блокаторів при застосуванні стандартних доз може призводити до надмірних побічних реакцій або відсутності клінічної відповіді.
- ФК-варіабельність β-блокаторів залежить від багатьох факторів, які важко оцінити в конкретного пацієнта, тому раціональним є призначення β-блокатора з найнижчою міжіндивідуальною варіабельністю.

# Конкор® Конкор® Кор

Бісопрололу фумарат



Працює на **результат**

- Надійний контроль АТ<sup>1</sup>
- Зменшення нападів ішемії та ризику коронарних подій у пацієнтів з ІХС<sup>1, 3</sup>
- Конкор Кор для індивідуального підбору дози у пацієнтів з ХСН<sup>2</sup>
- Покращує прогноз у пацієнтів із ХСН<sup>1, 2, 4</sup>



#### Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Конкор, Конкор Кор

**Склад:** 1 таблетка містить 2,5 (Конкор Кор), 5 або 10 (Конкор) мг бісопрололу фумарату. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармако-терапевтична група:** селективні блокатори бета-адренорецепторів. **Показання.** Конкор Кор і Конкор: ХСН із систолічною дисфункцією лівого шлуночка в комбінації з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, діуретиками, при необхідності — серцевими глікозидами. Конкор: АГ, ІХС (стенокардія). **Фармакологічні властивості.** Селективний  $\beta_1$ -адреноблокатор. Чинить антиангінальну та гіпотензивну дію. Зменшує потребу міокарда в кисні завдяки зменшенню ЧСС і зменшенню серцевого викиду та зниженню артеріального

тиску, збільшує постачання міокарда киснем за рахунок зменшення кінцево-діастолічного тиску і подовження діастолі. **Побічні реакції:** брадикардія, погіршення серцевої недостатності, відчуття холоду або оніміння кінцівок, артеріальна гіпотензія, запаморочення, головний біль, нудота, блювання, діарея, запор, астения, втомлюваність. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. п. МОЗ України:** №UA/3322/01/01, №UA/3322/01/02, №UA/3322/01/03. **Виробник:** Мерк КГаА, Німеччина/Merck KGaA, Germany. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інфор-

мація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

АГ — артеріальна гіпертензія, ІХС — ішемічна хвороба серця, ХСН — хронічна серцева недостатність.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Конкор. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Конкор Кор. 3. TIBBS, Von Armin et al, JACC Vol. 25, No. 1 231 January 1995:231-8. 4. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. — Lancet 1999; 353; 9-13.