

# ГЕНДЕРНИЙ ДИМОРФІЗМ $\beta$ -АДРЕНОБЛОКАТОРІВ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ МОНІТОРИНГУ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ

Деримедведь Л.В., Риженко І.М.

*Кафедра фармакології та фармакотерапії,  
Національний фармацевтичний університет*

*м. Харків, Україна*

derimedved67@gmail.com

**Вступ.** Хвороби серцево-судинної системи у всьому світі займають одне з провідних місць у структурі захворюваності та смертності населення. Внаслідок серцево-судинних захворювань в Україні щороку помирає понад 400 тисяч людей. Згідно з даними статистики щодо структури смертності в Україні, 68% смертей неінфекційного генезу пов'язані саме з серцево-судинною патологією. Сучасна стратегія лікування кардіоваскулярних хвороб рекомендує використання лікарських засобів, здатних впливати на значну кількість патологічних факторів, і дозволяє поліпшити прогноз захворювань та якість життя пацієнта.

Препаратами першої лінії в терапії кардіологічних захворювань, поряд із інгібіторами ангіотензин-перетворювального ферменту, блокаторами рецепторів ангіотензину II, антагоністами кальцію та діуретиками є блокатори  $\beta$ -адренорецепторів. Зазвичай їх застосовують при фармакотерапії ішемічної хвороби серця, гіпертонічної хвороби, тахіаритмії тощо. Також є дані, що блокатори  $\beta$ -адренорецепторів здатні зменшувати ймовірність розриву атеросклеротичних утворень із наступним розвитком тромбозу. Блокатори  $\beta$ -адренорецепторів також застосовують при лікуванні та для профілактики мігрені.

Блокаторам  $\beta$ -адренорецепторів притаманна і низка плейотропних ефектів. В останні роки з'явилися дані про те, що використання блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів у хворих артеріальною гіпертензією, які захворіли на COVID-19, може полегшувати перебіг коронавірусної інфекції за рахунок зменшення гіперстимуляції симпатичної нервової системи (т.зв. симпатичний овердрайв). Також ці препарати можуть зменшувати прояви цитокинового шторму, запобігати виникненню аритмій, і за даними деяких авторів, знижувати проникнення вірусу SARS-CoV-2 у клітину.

Низка експериментальних та клінічних досліджень довели, що  $\beta$ -адренергічна блокада може бути ефективним терапевтичним підходом до покращення результатів протипухлинного лікування при раку молочної залози, раку яєчників, ангіосарком (можуть значно знижувати проліферативну активність пухлини, спостерігається зниження епітеліально-мезенхімального переходу, зменшення активності прометастатичних/прозапальних транскрипційних факторів, зниження кількості пухлинно-інфільтруючих моноцитів).

Також  $\beta$ -адреноблокатори, особливо пропранолол, використовують при лікуванні гемангіом та ретинопатії недоношених дітей.

Зазвичай  $\beta$ -адреноблокатори добре переносяться хворими та можуть використовуватись роками. Однак, як і інші препарати, вони можуть спричинити побічні реакції, які мають відмінності серед пацієнтів чоловічої та жіночої статі.

**Мета дослідження.** Проаналізувати гендерні особливості побічних реакцій (ПР)  $\beta$ -адреноблокаторів за результатами моніторингу побічних реакцій (ПР) у лікувальних закладах м. Харкова та області за період 2017–2020 років.

**Методи дослідження.** Аналітичний, бібліосемантичний, метод пасивного фармаконагляду, метод спонтанних повідомлень.

**Результати дослідження.** Нами проаналізовано 96 карт-повідомлень про випадки ПР. Встановлено, що у жінок ПР  $\beta$ -адреноблокаторів спостерігались значно пізніше, ніж у чоловіків (середній вік жінок з ПР  $\beta$ -адреноблокаторів становив  $62,3 \pm 2,05$  року, чоловіків –  $55,5 \pm 3,1$  року, середня різниця - 6,8 року). Проте у жінок ПР зустрічалися в 2,7 рази частіше, ніж чоловіків. У жінок як прояви ПР частіше спостерігались головний біль, запаморочення, втомлюваність, нудота та прояви гіпоглікемії. У чоловіків – брадикардія, гіпотензія, головний біль.

На наш погляд це обумовлено різною щільністю рецепторів у жінок та чоловіків. Також жінки в пременопаузі, порівняно із чоловіками, менш чутливі до вазоконстрикторної активності симпатичної нервової системи.

Також нами встановлено гендерний диморфізм ПР  $\beta$ -блокаторів – більше ПР у жінок спостерігалось при застосуванні пропранололу, карведилолу, а у чоловіків – бісопрололу.

Ймовірно це обумовлено особливостями метаболізму препаратів. Як відомо, цитохром 2D6 має генетичний поліморфізм.  $\beta$ -блокатори за впливом на систему CYP 2D6 поділяються на CYP 2D6-залежні (пропранолол, метопролол, карведилол, небіволол) та CYP2D6-незалежні (бісопролол, соталол і атенолол). Також умовно пацієнтів можна поділити на повільних, нормальних та швидких метаболізаторів CYP 2D6.

Популяційне ретроспективне дослідження у Німеччині виявило у 5 разів вищу частоту повільних метаболізаторів CYP 2D6 у пацієнтів із ПР  $\beta$ -блокаторів. Цікаво, що в цій когорті пацієнтів з побічними ефектами частка пацієнтів із повільною метаболізацією CYP 2D6 була втричі вищою, ніж у загальній популяції Німеччини, а 75% пацієнтів - жінки. Ці дані ми можемо екстраполювати і на результати наших досліджень, враховуючи генетичну та метаболічну близькість населення наших країн.

Таким чином, ймовірно, при проведенні антигіпертензивної терапії у жінок слід приділяти більшу увагу до побічних явищ прийому препаратів. Можливо, вибір препаратів при проведенні фармакотерапії, слід проводити із врахуванням особливостей метаболізму ліків, вирішувати питання корекції доз у різних когорт метаболізаторів.

**Висновки.** Виявлений гендерний диморфізм побічних реакцій  $\beta$ -адреноблокаторів вимагають ретельного подальшого дослідження.