

УДК 618.2/3:615.22.001.6

А.Ю. Лиманська, Ю.В. Давидова

Безпечність використання селективних бета-адреноблокаторів під час вагітності (експериментальні дослідження)

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.2(66):18-21; doi 10.15574/PP.2016.66.18

Досліджувався вплив селективного препарату «Біпролол» на тонус та скоротливу активність міометрія вагітних щурів. Експериментальні дослідження показали, що кардіоселективні засоби, такі як «Біпролол», меншою мірою зв'язуються з β_2 -рецепторами і тим самим не викликають підвищення тонусу вагітної матки.

Ключові слова: селективні бета-адреноблокатори, вагітність, експериментальне дослідження.

Вступ

Сучасну кардіологію неможливо собі уявити без β -адреноблокаторов. За відсутності протипоказань вони застосовуються в усіх хворих на ішемічну хворобу серця, є ефективними препаратами при артеріальній гіпертензії; успішно використовуються при порушеннях серцевого ритму (надшлуночкової тахікардії, тахісistolічній формі фібриляції передсердь, суправентрикулярній і шлуночкової екстрасистолії), синдромі «довгого QT». Крім того, β -адреноблокатори використовуються при вегетативному кризі (панічні атаки); тиреотоксикозі, гіпертрофічній кардіоміопатії, аневризмі аорти, що розшаровується, пролапсі мітрального клапана; у неврології — для профілактики мігрені, при серцевій недостатності в разі тахікардії та низькій фракції викиду [2,3,5].

З урахуванням вищезазначених показань широко використовуються β -блокатори у вагітних. У літературі дотепер існують суперечливі дані щодо впливу β -блокаторів на тонус і скоротливу активність матки, що суттєво обмежує можливість їх застосування під час вагітності, особливо при поєднанні артеріальної гіпертензії або аритмій із порушеннями скоротливої діяльності матки (загроза переривання вагітності, загроза передчасних пологів тощо) [1,4].

Бета-блокатори за класифікацією FDA належать до категорії С, і їх рекомендують застосовувати з другого триместру вагітності. Механізм дії препаратів цієї групи обумовлений тим, що вони конкурентно й вибірково інгібують зв'язування катехоламінів із β -адренорецепторами. Препарати цієї групи підрозділяють на кардіоселективні, що переважно блокують β_1 -адренорецептори, і неселективні, що блокують β_1 - і β_2 -адренорецептори. Принциповий механізм їх інгібуючого впливу на адренореактивні структури полягає в ослабленні або усуненні ефектів, пов'язаних зі збудженням катехоламінами β_1 -адренорецепторів.

Не дивлячись на те, що в сучасній медицині при вагітності використовують лише кардіоселективні β -блокатори, досі залишаються дискусійними питання впливу останніх на тонус матки та індукцію передчасної пологової діяльності [4]. Виходячи з цього, актуальним було в експерименті дослідити вплив селективного препарату «Біпролол» (ПАТ НВЦ «БОРЩАГІВСЬКИЙ ХФЗ УКРАЇНА») на тонус та скоротливу активність міометрія вагітних щурів.

Матеріал і методи дослідження

В експериментальних дослідках використовувався міометрій 12 вагітних (18–19-й день) самиць білих щурів лінії Вістар вагою 220–240 грамів. Термін настання вагітності визначали за наявністю сперматозоїдів у піхвових мазках, які попередньо фарбували метиленовим синім.

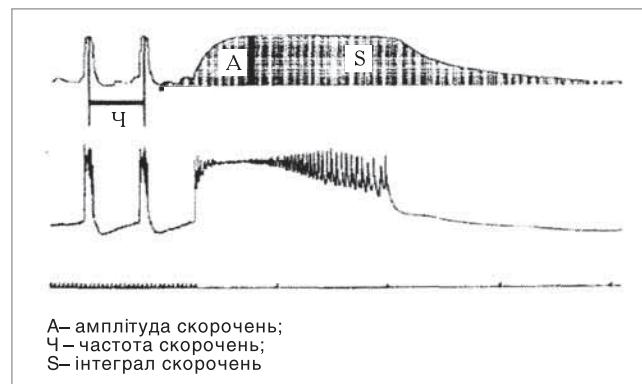


Рис. 1. Параметри іонометричних скорочень: частота, амплітуда, інтеграл скорочень

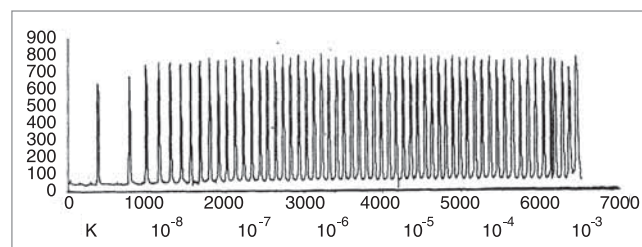
Для оцінки ефектів дії досліджуваних препаратів застосовували загальноприйняті параметри аналізу ізометричних скорочень — зміни базального тонусу, частоти, амплітуди окремих скорочень та інтеграл скорочення, який характеризує силу окремих м'язових скорочень (рис. 1).

Враховуючи, що утерорелаксуюча дія препаратів ряду фармакологічних груп може бути зареєстрована лише на міометрії, попередньо тонізованому окситоцином або простагландінами, в окремій серії досліджували дію препаратів на біометрії після попередньої дії на нього окситоцину.

Обчислення досліджуваних показників здійснювали автоматично за допомогою спеціально створеної програми для комп'ютерів класу PC-386. Усі показники статистично оброблялися за допомогою програми STATISTICA. 5.0. for Windows з включенням методу Стьюдента. Критерієм вірогідності було $p < 0,05$. Робота метрологічно забезпечена.

Результати дослідження та їх обговорення

Окситоцин проявляв свою класичну дію на шматочки міометрія. Показники амплітуди, частоти, інтегралу ско-



К — нормальне скорочення матки в умовах відсутності дії окситоцину
 10^{-3} – 10^{-8} — показник концентрації окситоцину

Рис. 2. Скоротлива активність смужки матки вагітної самиці щура в умовах дії окситоцину в різних концентраціях

БІПРОЛОЛ

Bisoprolol

Високоселективний β_1 -адреноблокатор

Показання до застосування

артеріальна гіпертензія

ішемічна хвороба серця (стенокардія)

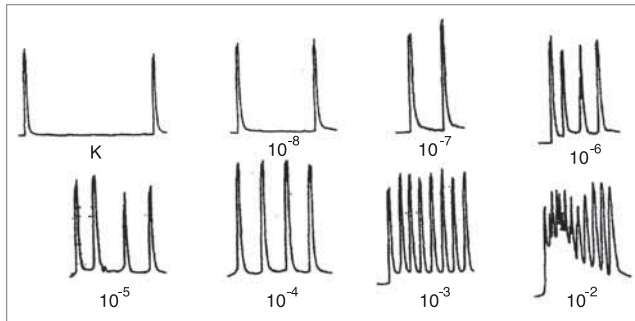
хронічна серцева недостатність

зручний у застосуванні — 1 раз на добу



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату БІПРОЛОЛ **Склад:** 1 таблетка містить 5 мг або 10 мг бісопрололу фумарату. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Селективні блокатори β -адренорецепторів. Бісопролол. Код АТХ С07А В07. **Показання.** Артеріальна гіпертензія; ішемічна хвороба серця (стенокардія); хронічна серцева недостатність із систолічною дисфункцією лівого шлуночка у комбінації з інгібіторами АПФ, діуретиками, у разі необхідності — серцевими глікозидами. **Противпоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату; гостра серцева недостатність; кардіогенний шок; АВ-блокада II та III ступеня; брадикардія; гіпотензія; тяжкі форми БА. **Спосіб застосування та дози:** 1 раз на добу, незалежно від прийому їжі, бажано вранці. Максимальна добова доза — 20 мг препарату на добу. **Побічні реакції:** брадикардія (дозозалежний ефект), порушення AV-провідності, ортостатична гіпотензія; головний біль, порушення сну; кашель, бронхоспазм; алергічний риніт; диспепсія, нудота; підвищення (АСАТ, АЛАТ) у плазмі крові; реакції гіперчутливості; порушення потенції (зниження лібідо/імпотенція). **Категорія відпуску.** За рецептом.

Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування Р.П. МОЗ України № UA/3800/01/01; UA/3800/01/02 від 21.10.2015. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.



К – нормальні скорочення матки в умовах відсутності дії окситоцину
 10^{-3} – 10^{-8} – показник концентрації окситоцину

Рис. 3. Скоротлива активність смужки матки вагітної самиці шура в умовах дії різних концентрацій окситоцину

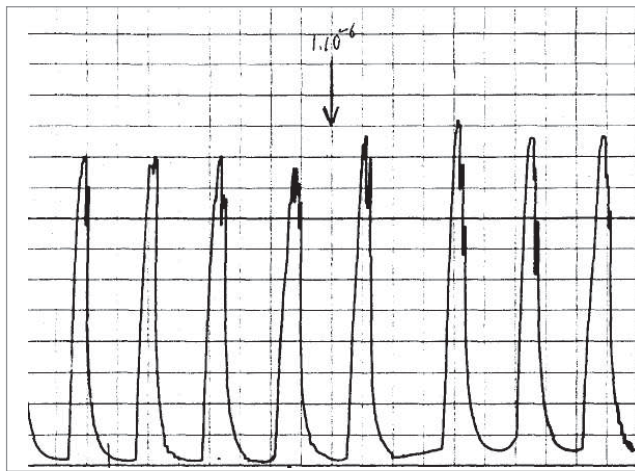


Рис. 4. Вплив препарату «Біпролол» у концентрації 1×10^{-6} моль/л на спонтанну скоротливу активність матки вагітних щурів

рочень зі збільшенням концентрації окситоцину впевнено зростали до певної межі. За концентрації окситоцину приблизно до 10^{-5} ОД/л відбувалася зміна характеру цього росту. Частота скорочень починала зменшуватись при незначній зміні їх амплітуди (рис. 2).

Але показник інтегралу скорочень продовжував зростати, що свідчить про збільшення тривалості скорочень. Зростало також і тонічне напруження гладком'язових препаратів міометрія (рис. 3).

При аналізі впливу Біпрололу на спонтанну скоротливу активність матки вагітних щурів встановлено, що в концентраціях 1×10^{-6} – 1×10^{-8} моль/л препарат суттєво не впливав на тонус міометрія, частоту окремих скорочень і лише незначно підвищував тонус гладком'язових препаратів. По мірі збільшення концентрації Біпрололу спостерігалось незначне збільшення амплітуди скорочень (рис. 4).

Дозозалежне збільшення амплітуди скорочень біометрії не супроводжувалось збільшенням частоти скорочень.

Відомо, що Біпролол належить до групи блокаторів β -адренорецепторів із переважним впливом на підтип β_1 -адренорецептори. Водночас, очевидно, препарат має і певний, хоча і значно менший, вплив на β_2 -адренорецептори. Цим, очевидно, і можна пояснити виявлену в наших дослідженнях здатність Біпрололу у високих концентраціях підвищувати амплітуду скорочень міометрія. Зауважимо, що вищезазначений вплив на тонус міометрія відбувається в дозах, що в еквіваленті значно перевищують середні терапевтичні.

Висновки

Наші експериментальні дослідження показують, що кардіоселективні засоби, такі як Біпролол (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»), меншою мірою зв'язуються з β_2 -рецепторами і тим самим не викликають підвищення тонусу вагітної матки.

Біпролол (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ») належить до препаратів з високою β_1 -селективністю, високою біодоступністю, низькою індивідуальною варіабельністю концентрації у плазмі, тривалим періодом напіввиведення, що в сукупності дозволяє його тривале призначення.

Великий клінічний досвід використання Біпрололу (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ») у вагітних групи високого ризику з екстрагенітальною патологією доводить, що даний препарат вирізняється низькою частотою припинення прийому, відсутністю побічних ефектів з боку біохімічних, метаболічних, ниркових та гематологічних показників під час довгострокових спостережень.

Отримані дані також можуть бути використані при вирішенні питання доцільності застосування препарату «Біпролол» в якості гіпотензивного чи протиаритмічного засобу у вагітних.

ЛІТЕРАТУРА

1. Abalos E., Duley L., Steyn D. W. [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. — 2007. — Jan 24; (1):CD002252.
2. Evaluation of the management of heart failure in primary care / Calvert M. J., Shankar A., McManus R. J. [et al.] // Fam Pract. — 2009. — Jan 18. [PubMed — as supplied by publisher]
3. Groote P., Isnard R., Clerson P. [et al.] // Eur. J. Heart Fail. — 2009. — Vol. 11 (1). — P. 85–91.
4. Magee L. A. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy / L. A. Magee, L. Duley // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2003. — Issue 3. Art. No.: CD002863. DOI: 10.1002/14651858.CD002863.
5. Wehling M. Multimorbidity and polypharmacy: which betablocker to use in relation to the pharmacokinetic profile and interaction potential / M. Wehling // Arzneimittelforschung. — 2010. — Vol. 60 (2). — P. 57–63.

Безопасность использования селективных бета-адреноблокаторов во время беременности (экспериментальные исследования)**А.Ю. Лиманская, Ю.В. Давыдова**

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Исследовалось влияние селективного препарата «Бипролол» на тонус и сократительную активность миометрия беременных крыс. Экспериментальные исследования показали, что кардиоселективные средства, такие как «Бипролол», меньше связываются с β_2 -рецепторами и тем самым не вызывают повышения тонуса беременной матки.

Ключевые слова: селективные бета-адреноблокаторы, беременность, экспериментальное исследование.**The safety of use of selective beta-blockers during the pregnancy (experimental studies)****A.Yu. Limanskaia, Yu.V. Davydova**

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine», Kiev

The effect of «Biprolol» selective preparation on the tone and contractile activity of the myometrium of pregnant rats is examined. Experimental studies have shown that cardioselective agents such as «Biprolol» lower bind with β_2 -receptors and thereby not cause the tone of pregnant uterus.

Key words: selective beta-blockers, pregnancy, experimental research.**Сведения об авторах:****Лиманская Алиса Юрьевна** — к.мед.н., врач терапевт высшей категории ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Давыдова Юлия Владимировна — д.мед.н., магистр государственного управления, зав. акушерским отделением экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Статья поступила в редакцию 8.05.2016 г.

НОВОСТИ**Для фетальных операций будут использовать клей из моллюсков**

Группа ученых из Университета Калифорнии (University of California) разрабатывает новый клей, который может использоваться при проведении фетальных операций. Они необходимы для устранения дефектов новорожденных до их появления на свет.

Такой клей необходим для заделывания отверстий в амниотическом мешке. Его повреждение может привести к вытеканию амниотической жидкости и развитию угрозы жизни для новорожденного, преждевременным родам и другим последствиям.

Филлип Мессерсмит (Phillip Messersmith) поясняет, что ткани амниотического мешка заживают не так, как большинство других тканей, а наложение швов является не самым подходящим способом устранения повреждений. Использование клея может стать доступной и эффективной альтернативой.

Исследователи изучили строение съедобной мидии *Mytilus edulis*. Известно, что двустворчатые моллюски

имеют биссусовую железу, секретирующую нити биссуса — белково-материала, которые мидии и другие двустворчатые используют для прикрепления к субстрату. При попадании в воду биссус, в состав которого входит не менее 10 белков, застывает. Ученые изучили белковый состав и выяснили, что важную роль в способности биссуса застывать в воде играет дигидрофенилаланин. Для создания клея, предназначенного для проведения фетальных операций, они синтезировали искусственный аналог этой аминокислоты, использовав его в качестве одного из компонентов.

Ученые также разработали методику проведения фетальных операций и уже протестировали ее на животных. Авторы предложили покрывать место предполагаемого прокола специальным клеем, который будет покрывать как стенку матки, так и участок плодной оболочки. После формирования такой «заплатки» они смогут проникнуть внутрь амниотического мешка

Источник: med-expert.com.ua