

FARMACOLOGIE ȘI FARMACIE CLINICĂ

CZU: 615.22.015

PARTICULARITĂȚILE FARMACODINAMICE, FARMACOGENETICE ȘI FARMACOCINETICE ALE CARVEDILOLULUI | PHARMACODYNAMIC, PHARMACOGENETIC AND PHARMACOKINETIC PROPERTIES OF CARVEDILOL

Georgel Bacinschi, Veaceslav Gonciar, Elena Bodrug

Catedra de farmacologie și farmacie clinică,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

Autor corespondent: bacinschi.george@yahoo.com

Summary. The rational use of drugs, including beta-adrenoblockers, requires a connection between pharmacokinetic, pharmacogenetic and pharmacodynamic features that will ensure an individualized selection of preparations in accordance with the principles of evidence-based medicine. Carvedilol, the third generation beta-adrenoblocker with beta- and alpha-adrenoblocking action, which determines antihypertensive, antiarrhythmic, antianginal and antiischemic properties. The drug, due to its physico-chemical properties, the presence of specific groups (carbosolic, etc.), the interaction with membrane phospholipids, manifest antioxidant, antiapoptotic, antiproliferative, anti-inflammatory, antiplatelet and benefic effects on carbohydrate and lipid metabolism. The pharmacogenetic features of metabolism with the participation of cytochrome P-450 isoenzymes (CTP 2D6, 2C9, 2C19, 3A4) and glucuronyltransferases ensure the efficacy and harmlessness of carvedilol in patients with cardiovascular disease and/or comorbidities.

Keywords: beta-adrenoblockers, carvedilol, CYP isoenzymes, genetic polymorphism.

Rezumat. Utilizarea rațională a medicamentelor, inclusiv a beta-adrenoblocantelor, presupune o conexiune între particularitățile farmacocinetice, farmacogenetice și farmacodinamice ce va asigura o selectare individualizată a preparatelor în conformitate cu principiile medicinei bazate pe dovezi. Carvedilolul, beta-adrenoblocant de generația a III cu acțiune beta- și alfa-adrenoblocantă, ce determină proprietăți antihipertensive, antiaritmice, antianginoase și antiischemice. Preparatul, datorită proprietăților fizico-chimice, prezenței unor grupări specifice (carbozolică etc.), interacțiunii cu fosfolipidele membranare, manifestă acțiune antioxidantă, antiapoptotică, antiproliferativă, antiinflamatoare, antiagregantă și efecte benefice asupra metabolismului glucidic și lipidic. Particularitățile farmacogenetice ale metabolismului cu participarea izoenzimelor citocromului P-450 (CTP 2D6, 2C9, 2C19, 3A4) și glucuroniltransferazelor asigură eficacitatea și inofensivitatea carvedilolului la paceinții cu maladii cardiovasculare și/sau comorbidități.

Cuvinte cheie: beta-adrenoblocante, carvedilol, izoenzime CYP, polimorfism genetic.

INTRODUCERE

Beta-adrenoblocantele (BAB) constituie o grupă principală de medicamente utilizate în cardiologie în tratamentul hipertensiunii arteriale, cardiopatiei ischemice, aritmiilor cardiace și insuficienței cardiace cronice. Selecția preparatelor pentru farmacoterapia acestor maladii poate fi determinată de proprietățile fizico-chimice, lipofilitate și/sau hidrosolubilitate, particularitățile de absorbție, distribuție, metabolizare și eliminare, care la rândul lor vor influența efectele farmacodinamice. Beta-adrenoblocantele, sub formă de preparate active sau promedicamente, sunt inactivate și/sau transformate în metaboliți activi preponderent prin procesele metabolice de fază I cu participarea enzimelor citocromului P-450 izoenzimele CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, CYP 3A4, dintre care CYP2D6 în revine rolul principal. Majoritatea izoenzimelor implicate în metabolismul beta-adrenoblocantelor prezintă polimorfism genetic, care poate influența rezultatele tratamentului și probabilitatea reacțiilor adverse în

funcție de patologia cardiovasculară și maladiile concomitente. În același timp, grupul BAB este divers și reprezentanții săi individuali diferă semnificativ între ei privind mecanismele de acțiune, domeniul de aplicare, siguranța și suportabilitatea. Carvedilolul, BAB din a treia generație, manifestă un șir de proprietăți farmacocinetice, farmacogenetice și farmacodinamice ce îi conferă anumite particularități de utilizare clinică. Preparatul, datorită liposolubilității înalte, se absoarbe rapid și complet (circa 90%), se supune unui metabolism presistemic la primul pasaj hepatic (până la 80%), formează metaboliți activi și are o perioadă de înjumătățire lungă [1, 4, 10, 11, 13, 21, 22, 24].

MATERIALE ȘI METODE

S-a efectuat un studiu bibliografic cu selectarea și analiza a 25 surse bibliografice științifice din bazele de date Pubmed și revistele de specialitate referitor la proprietățile fizico-chimice, particularitățile farmacocinetice, farmacogenetice și farmacodinamice ale carvedilolului.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Carvedilolul reprezintă un antagonist concurent al beta-1, beta-2 și alfa-1-adrenoreceptorilor fără activitate simpatomimetică intrinsecă. În formele medicamentoase este prezent sub R(+) și S(-) enantiomeri care determină acțiunea alfa-1-adrenoblocantă, iar S(-) forma pe cea beta-adrenoblocantă [5, 7, 15, 17, 18, 23].

Carvedilolul este metabolizat în principal de izoenzima CYP2D6 și, parțial, de CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2 și CYP2E1. S(-)-carvedilolul este metabolizat de CYP2D6, iar R(+)-izomerul de CYP2C9. Se știe că farmacocinetica carvedilolului este influențată de variația genetică a CYP2D6, dar nu există date pentru CYP2C9. Se presupune că persoanele care au două copii non-funcționale ale genei CYP2D6 sunt metabolizatori lenți CYP2D. Concentrațiile plasmatice de R(+)-carvedilol sunt de 2-3 ori mai mari la metabolizatorii lenți, iar nivelurile de S(-) - carvedilol sunt crescute cu aproximativ 20% - 25%, comparativ cu metabolizatorii normali. Timpul de înjumătățire biologic al carvedilolului va fi prelungit la pacienții cu funcție hepatică afectată. La metabolizatorii lenți ai carvedilolului, metabolizarea izomerului R(+) este inhibată, ceea ce duce la creșterea marcată a activității alfa-adrenoblocante, în timp ce activitatea beta-adrenoblocantă rămâne neafectată. Metabolismul particular al carvedilolului ar putea contribui la activitatea sa de blocare a beta-adrenoreceptorilor pe termen lung. S-a raportat că la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, nivelele plasmatice ale carvedilolului și enantiomerilor săi au fost crescute în stare de echilibru. S-a descris glucuroconjugarea stereoselectivă a carvedilolului prin UDP-glucuroniltransferază în ficat și în microzomi intestinali la folosirea carvedilolului racemic și enantiomerilor săi. Analiza retrospectivă a efectelor adverse din studiile clinice a arătat că indivizii care sunt metabolizatori lenți CYP2D6 au avut o rată mai mare de amețeli datorită efectelor vasodilatatoare prin blocarea alfa-receptorilor determinate de concentrațiile de 2-3 ori mai mari ale R(+)-enantiomerului. Variația în CYP2D6 nu pare a fi asociată cu o modificare a răspunsului terapeutic la carvedilol, posibil, datorită faptului că alte enzime CYP450 pot converti carvedilolul în metabolitul său activ. Unele studii au raportat că există diferențe semnificative specifice alelei CYP2D6 în farmacocinetica carvedilolului, dar genotipul CYP2D6 nu a avut niciun efect asupra FCC, tensiunii arteriale sau efectelor adverse [3, 5, 14].

Carvedilolul, administrat oral la subiecții sănătoși, suferă un metabolism stereoselectiv la prima trecere prin ficat, iar concentrația plasmatică a enantiomerului R(+), cu efect α 1-adrenoblocant, este de 2-3 ori mai mare decât cea a enantiomerului S(-), cu activitate β -adrenoblocantă. Carvedilolul este metabolizat în principal în ficat în diverși metaboliți activi de către enzimele CYP2D6 și CYP2C9. În metabolismul carvedilolului sunt implicate enzimele de faza I (izoenzimele CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 etc.) și faza II (UDP-glucuroniltransferaze, sulfataze). Preparatul este metabolizat prin reacții de oxidare de faza I a grupării hidroxil din lanțul lateral, mediate în principal de CYP2D6 și, într-o măsură mai mică, de CYP2C9. Acestea sunt urmate de reacții de conjugare în faza II, precum

glucuroconjugare (metaboliți hidrofilii, eliminați prin rinichi și sulfatare (metaboliți lipofili cu eliminare hepatică/biliară). Metaboliții activi ai carvedilolului identificați la om sunt O-desmetil carvedilol (ODMC), 4'-hidroxifenil carvedilol (40HC) și 5'-hidroxifenil carvedilol (50HC) (Figura 1). Dintre acești metaboliți activi, doar 40HC pare să aibă activitate β -adrenoblocantă. Mai multe studii au arătat că polimorfismele CYP2D6 induc variații individuale ale capacității de metabolizare a carvedilolului. Studiile au demonstrat că clearance-ul (CL) și volumul de distribuție (Vd) la subiecții japonezi cu alela CYP2D6*10 (genotipurile CYP2D6*1/*10, *2/*10, *10/*10) au fost semnificativ mai mici decât cele ale subiecților japonezi cu genotipurile CYP2D6 *1/*1 sau *1/*2, ce denotă că metabolismul carvedilolului în ficat este semnificativ mai mic la persoanele japoneze cu alela CYP2D6*10. Date similare au fost raportate și la pacienții japonezi cu insuficiență cardiacă cronică, la care valorile clearance-ului pentru carvedilol au fost semnificativ mai mici la pacienții cu genotipuri CYP2D6 *1/*5, *5/*10 și *10/*10 comparativ cu cei cu CYP2D6 *1/*1, *1/*10. Alelele CYP2D6*1,*2 și *10 sunt cele mai frecvente printre metabolizatorii extensivi și metabolizatorii intermediari ai carvedilolului în populațiile asiatică, în timp ce metabolizatorii lenți ai carvedilolului cu alelele CYP2D6*5 cuprind mai puțin de 1% din populația asiatică [7, 11, 13, 15].

Carvedilolul este un ligand cunoscut pentru P-glicoproteină, care afectează negativ absorbția intestinală a medicamentului, dar și un puternic inhibitor al acestui transportor de membrană plasmatică, ce determină mai multe interacțiuni potențial semnificative ale preparatului cu alte medicamente substraturi majore ale P-glicoproteinei, precum ciclosporina, doxorubicina, digoxina. Aceste interacțiuni pot fi relevante la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică [11, 21, 24].

S-a raportat că există diferențe în proprietățile farmacodinamice ale carvedilolului în funcție de genotipurile CYP2D6 prezente. Modificarea frecvenței contracțiilor cardiace (FCC) la metabolizatorii lenți și extensivi cu CYP2D6 nu a fost semnificativă în comparație cu valoarea inițială, dar tensiunea arterială sistolică la EM a fost scăzută semnificativ în comparație cu cea a PM după administrarea de doze multiple de carvedilol la subiecții caucazieni sănătoși. Un studiu de cohortă la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică a arătat că genotipurile CYP2D6 nu au avut niciun efect semnificativ asupra eficacității clinice a carvedilolului [7, 8].

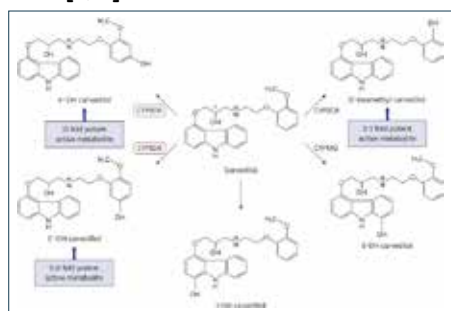


Figura 1. Structura carvedilolului și metaboliților [7, 15]

Carvedilolul este metabolizat prin citocromul P450 2D6 (CYP2D6), care este extrem de polimorf și determină o variabilitate fenotipică de 4 tipuri de metabolizatori: ultra-rapid, extensiv, intermediar și lent (UM, EM, IM și PM), starea genetică a CYP2D6 poate fi un factor determinant al tolerabilității BAB. Polimorfismele funcționale ale CYP2D6 sunt frecvente, cu scăderea funcției alelei CYP2D6*10 prezente la aproape 40% dintre pacienții asiatici și CYP 2D6 6*4 alele non-funcționale prezente la aproape 20% dintre pacienții europeni [10, 12].

Efectele farmacodinamice ale carvedilolului sunt: efectul antihipertensiv, antianginos, antiaritmie și vasodilatator; intensificarea fluxului renal; ameliorarea funcției endoteliale; majorarea nivelului factorului endotelial de creștere; micșorarea nivelului IL-6 și TNFalfa; acțiunea antioxidantă, antiproliferativă, antiapoptotică și antiinflamatoare. Carvedilolul manifestă acțiune antiproliferativă prin preîntâmpinarea hipertrofiei și remodelării miocardului, proliferării musculaturii netede a vaselor și ameliorarea funcției endotelului, ce poate determina profilaxia progresiei remodelării vasculare cauzată de dereglările hemodinamice la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Preparatul prin diminuarea surplusului radicalilor liberi și a stresului oxidativ exercită acțiune antioxidantă. Acțiunea antiproliferativă și antioxidantă potențează activitatea antiischemică și antiaritmie a carvedilolului [16, 17, 18, 19, 23].

Beta-adrenoblocantele ocupă un rol important în tratamentul insuficienței cardiace cronice, iar carvedilolul printre cele neselective determină un șir de efecte benefice. Blocada alfa-1-adrenoreceptorilor prin carvedilol determină vasodilatație arterială cu reducerea rezistenței vasculare periferice și respectiv a postsarcinii cu un eflux mai complet a sângelui din ventriculul stâng. Prin relaxarea arterelor renale crește fluxul renal cu o diminuare a presiunii în glomeruli datorită dilatării arterelor glomerulare eferente și micșorării reabsorbției sodiului în tubii proximali. Vasodilatarea arterială, de asemenea, reduce activarea vasoconstricției neurohormonale. La bolnavii cu insuficiență cardiacă cronică decompensată se reduce raportul beta1/beta2-adrenoreceptorilor, prin micșorarea numărului beta-1-adrenoreceptorilor în miocard fără a se modifica cel al beta-2-adrenoreceptorilor, ce determină accentuarea simptomelor clinice. Concomitent crește densitatea alfa-adrenoreceptorilor cu vasoconstricție. Carvedilolul în aceste condiții înlătură aceste mecanisme patogenetice cu ameliorarea insuficienței cardiace cronice. S-a demonstrat, că carvedilolul poate preîntâmpina dezvoltarea hipokaliemiei prin blocarea influxului potasiului în hepatocite și eritrocite și dezvoltarea fibrilației prin blocarea concomitentă a beta-1 și beta-2-adrenoreceptorilor [16, 17, 18].

Beta-adrenoblocantele în funcție de doză și selectivitate pot influența în mod diferit agregarea plachetară. Astfel, în doze mici, necesare pentru realizarea acțiunii beta-adrenoblocante, pot stimula, iar în doze mari, inhiba agregarea trombocitelor. Studiul agregării plachetare prin diferiți compuși (adenozin difosfat, trombină, adrenalină, calciu) a estimat că efectul antiagregant al BAB,

este determinat nu atât de acțiunea beta-adrenoblocantă, ci de interacțiunile nespecifice cu componentii membranelor celulare cu modificarea arhitectonicii și fluidității stratului bilipidic, geometriei moleculelor proteice ce formează canalele ionice și sistemele de transducție a semnalelor intracelulare. Aceste caracteristici pot fi determinate de proprietățile fizico-chimice, precum momentul dipol, masa și structura nelineară a moleculei. Lipofilitatea înaltă contribuie la o încorporare mai rapidă și mai marcată în stratul bilipidic, iar dimensiunile și ramificarea mai mare determină o dezorganizare mai accentuată a arhitectonicii membranei celulare. Carvedilolul, în comparație cu propranololul și atenololul, are un moment dipol mai mic, o masă moleculară mai mare și o structură 3D-netrivială. Fragmentul carboxilic al carvedilolului are rolul principal în interacțiunea cu stratul bilipidic, în timp ce interacțiunea cu beta-adrenoreceptorii este asigurată de alte sectoare ale moleculei carvedilolului. Carvedilolul influențează agregarea plachetară prin inhibarea cascadei acidului arahidonic relevată prin diminuarea sintezei tromboxanului B₂, metabolitul staniil al tromboxanului A₂. Preparatul, ca o moleculă cationică amfifilă, diminuează activitatea fosfolipazei A₂ atât prin cuplarea nemijlocită, cât și prin formarea unui complex cu fosfolipidele membranare și dislocarea calciului. Se consideră, că carvedilolul influențează agregarea plachetară prin mecanismele implicate în realizarea proprietăților antiapoptotice și antioxidante, efecte caracteristice îndeosebi metabolitului său. S-a demonstrat, că carvedilolul inhibă agregarea trombocitelor indusă de adenzin difosfat, colagen, trombină și adrenalină în concentrații micromolare dozodependente spre deosebire de cele nanomolare pentru acțiunea beta-adrenoblocantă [25].

Carvedilolul este un β- α1-adrenoblocant neselectiv de generație a III care ameliorează funcția miocardică, inhibă remodelarea distructivă în insuficiența cardiacă, scade tensiunea arterială (TA) prin reducerea rezistenței vasculare periferice și vasodilatației și nu manifestă efecte nefavorabile caracteristice altor reprezentanți ai grupei. O parte semnificativă a efectelor favorabile ale carvedilolului este asigurată de proprietățile sale metabolice, antioxidante, antiinflamatorii și anti-apoptotice. Aceste proprietăți ale carvedilolului sunt similare și se suprapun cu cele ale lipoproteinelor cu densitate mare (HDL) și paraoxonazei 1(PON-1). Proprietățile antiaterogene ale HDL sunt atribuite absorbției de lipide din pereții vaselor și unui spectru larg de funcții antioxidante și antiinflamatorii. Aceste funcții benefice sunt mediate de proteine și enzime care se găsesc în mod natural în HDL. Paraoxonaza 1 este o enzimă care se găsește exclusiv în structura HDL și manifestă capacitatea de a elimina speciile oxidate de lipide din structura lipoproteinelor cu densitate mică (LDL). Nivelul PON1 din ser corelează invers cu riscul dezvoltării CAD și este recunoscut în prezent ca biomarker în prezicerea probabilității bolilor vasculare. HDL facilitează secreția PON1 și oferă un mediu hidrofob pentru legarea și activitatea PON1, iar prin activitatea sa lactonazică și de a inhiba fosfolipază prezintă efecte antioxidante și anti-

inflamatorii. Nivelul PON1 din ser se corelează invers cu riscul dezvoltării hipertensiunii arteriale sistolice și este recunoscut în prezent ca biomarker în precizarea probabilității bolilor vasculare. Tratamentul cu carvedilol a scăzut tensiunea arterială sistolică și diastolică până la patruzeci și respectiv 16 mmHg, a crescut nivelul HDL și colesterolului total, precum și a diminuat activitatea serică a PON-1 cu reducerea conținutului dialdehidei malonice. Concomitent carvedilolul nu a modificat semnificativ nivelul trigliceridelor, LDL, apoproteinei A-I și B [2].

Carvedilolul prin blocarea α 1-receptorilor produce vasodilatație, facilitează absorbția glucozei și lipidelor de către mușchii scheletici, în ficat modulează glicogenoliza și gluconeogeneza și diminuează efluxul TG și sinteza colesterolului, ceea ce îmbunătățește legarea LDL de receptorii săi hepatici. Majorarea HDL, pe fundalul unui nivel nemodificat al apoproteinei AI, și creșterea activității PON-1, sugerează despre creșterea funcției HDL. HDL joacă roluri antioxidante, elimină lipidele oxidate din membrana celulară și particulele de lipoproteine, scade stresul oxidativ și inhibă răspunsurile pro-inflamatorii în care PON-1 joacă un rol substanțial. S-a concluzionat, că proprietățile antioxidante ale carvedilolului pot fi parțial mediate prin reglarea ascendentă a PON-1. Carvedilolul ca antagonist al α 1/ β -adrenoceptorilor scade tensiunea arterială cu reglarea descendentă a sistemului renină-angiotensină, NADPH oxidazei și producerea de superoxizi. Astfel, carvedilolul prezintă efecte antioxidante și antiinflamatoare directe și indirecte. Carvedilolul, spre deosebire de β -adrenoblocantele convenționale, nu are efecte secundare negative asupra profilului lipidic și a determinat efecte metabolice benefice prin creșterea activității HDL și PON-1 și antioxidante [2].

Carvedilolul manifestă efect nefroprotector prin acțiunea alfa-adrenoblocantă ce ameliorează perfuzia și funcția rinichilor. Comcomitent, blocada alfa-receptorilor ameliorează fluxul sanguin în mușchii scheletici cu creșterea utilizării glucozei și sensibilității la insulină, efecte benefice la pacienții cu afecțiuni renale în sindromul metabolic, obezitate, diabet zaharat, hipertensiune arterială. Acțiunea vasodilatatoare poate fi cauzată și de inhibarea secreției endotelinei, o substanță endogenă vasoconstrictoare. Grupa carbozolică a carvedilolului se consideră responsabilă de cuplarea radicalilor liberi și dezvoltarea acțiunii antioxidante și protectoare a organelor-țintă. Carvedilolul inhibă producerea de anioni de către neutrofilele activate, expresia moleculelor de adeziune cu diminuarea migrării locale a neutrofilelor cu dezvoltarea efectului antiinflamator. La utilizarea de durată a carvedilolului, se inhibă secreția factorului de necroză tumorală (TNFalfa) cu dezvoltarea efectului antiapoptotic. Într-un șir de studii s-a demonstrat acțiunea inhibitoare a preparatului asupra

expresiei moleculelor de adeziune, IL-6 și altor citokine, iar la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică a IL-1beta și IL-6. Consecințe benefice asupra funcțiilor renale vor avea și ameliorarea parametrilor metabolismului lipidic și preîntâmpinarea activării sistemului renină-angiotensină-aldosteron, responsabile de dezvoltarea nefrosclerozei și disfuncției tubulare. Astfel, efectul nefroprotector al carvedilolului este determinat de acțiunea vasodilatatoare (blocarea alfa-receptorilor, micșorarea endotelinei), antioxidantă (captarea radicalilor liberi, inhibarea peroxidării lipidelor), antiapoptotică și antiinflamatoare (reducerea IL-1beta, IL-6, TNFalfa, moleculelor de adeziune), precum și efectelor benefice asupra metabolismului glucidic și lipidic [18, 20].

Beta-adrenoblocantele sunt utilizate la pacienții cu ciroză hepatică și hipertensiune portală. Carvedilolul, s-a dovedit a fi mai eficient decât propranololul în reducerea presiunii portale, posibil prin acțiunea vasodilatatoare alfa-adrenoblocantă cu reducerea rezistenței vasculare intrahepatice. Preparatul ar putea avea un efect benefic la pacienții cu ciroză avansată prin proprietățile antioxidante, antifibrotice și antiinflamatoare. Efectul hemodinamic al carvedilolului este dependent de doză, iar o creștere a dozei de carvedilol de la 6,25-12,5 la 25-50 mg/zi a scăzut semnificativ tensiunea arterială sistemică fără un efect suplimentar asupra hipertensiunii portale. E necesar de reținut, că efectul vasodilatator poate avea restricții la pacienții cu ciroză hepatică decompensată și ascită refractară din cauza hipotensiunii sistemice cu reducerea perfuziei renale. Unele studii au demonstrat că carvedilolul poate fi mai eficient decât BAB tradiționale (propranolol etc.) în prevenirea hemoragiilor variceale la pacienții cu ciroză, deși o meta-analiză recentă a concluzionat că carvedilolul nu este la fel de eficient în reducerea mortalității, sângerărilor variceale și efectelor adverse grave [6, 9].

CONCLUZII

Carvedilolul sub formă de racemat prin prezența R(+) și S(-) enantiomerilor manifestă proprietăți beta- și alfa-adrenoblocante ce determină unele particularități de utilizarea clinică. Lipofilitatea înaltă determină caracteristici farmacocinetice avantajoase și aspecte farmacogenetice certe în procesul de metabolizare. Polimorfismul genetic al CYP2D6 mai puțin influențează eficacitatea și inofensivitatea carvedilolului, în comparație cu alte beta-adrenoblocante, datorită implicării în procesul de metabolizare a altor izoenzime CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, precum și a glucuroniltransferazei, enzimă de faza a II-a a metabolismului. Prezența grupei carbozolice determină un șir de efecte farmacologice precum antioxidant, antiapoptotic, antiproliferativ, antiinflamator, antiagregant și nefroprotector.

BIBLIOGRAFIE

1. Agesen F.N., Weeke P.E., Tfelt-Hansen P. et al. Pharmacokinetic variability of beta-adrenergic blocking agents used in cardiology. *Pharmacol Res Perspect*. 2019; e00496. doi.org/10.1002/prp2.496.
2. Ayashi S., Assareh A.R., Jalali M.T. et al. Role of antioxidant property of carvedilol in mild to moderate hypertensive patients: A prospective open-label study. *Indian J Pharmacol*. 2016 Jul-Aug;48(4):372-376. doi: 10.4103/0253-7613.186206.
3. Cižmáriková R., Habala L., Valentová J., Markuliak M. Survey of Pharmacological Activity and Pharmacokinetics of Selected β -Adrenergic Blockers in Regard to Their Stereochemistry. *Appl. Sci*. 2019, 9(4), 625. doi.org/10.3390/app9040625.
4. Dalton R., Lee S.B., Claw K.G. et al. Interrogation of CYP2D6 Structural Variant Alleles Improves the Correlation Between CYP2D6 Genotype and CYP2D6-Mediated Metabolic Activity. *Clin Transl Sci*. 2020 Jan;13(1):147-156. doi: 10.1111/cts.12695.
5. Dean L. Carvedilol Therapy and CYP2D6 Genotype. 2018 Aug 1. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, et al., editors. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518573/>
6. Gunarathne L.S., Rajapaksha H, Shackel N. et al. Cirrhotic portal hypertension: From pathophysiology to novel therapeutics. *World J Gastroenterol*. 2020 Oct 28;26(40):6111-6140. doi: 10.3748/wjg.v26.i40.6111.
7. Jung E., Ryu S., Park Z. Et al. Influence of CYP2D6 Polymorphism on the Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Characteristics of Carvedilol in Healthy Korean Volunteers. *J Korean Med Sci*. 2018 May 23;33(27):e182. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e182.
8. Ingram A., Valente M. Genetic Variation of Hepatic Enzymes Influence on β -Blocker Dose in Patients With Reduced Ejection Fraction Heart Failure. *J Pharm Pract*. 2020 Feb;33(1):96-98. doi: 10.1177/0897190018782794.
9. Li T., Ke W., Sun P. et al. Carvedilol for portal hypertension in cirrhosis: systematic review with meta-analysis. *BMJ Open*. 2016 May 4;6(5):e010902. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010902.
10. Luzum J.A., Sweet K.M., Binkley P.F. et al. CYP2D6 Genetic Variation and Beta-Blocker Maintenance Dose in Patients with Heart Failure. *Pharmaceutical Research*, 08 Feb 2017, 34(8):1615-1625. doi.org/10.1007/s11095-017-2104-8.
11. Parker B., Rogers S., Lymperopoulos A. Clinical pharmacogenomics of carvedilol: the stereo-selective metabolism angle. *Pharmacogenomics*. 2018; 19(14), 1089-1093. doi.org/10.2217/pgs-2018-0115.
12. Romskaug R., Wyller T.B., Straand J. et al. Prescribed Doses of CYP2D6-Metabolized Drugs and Hemodynamic Responses in Relation to CYP2D6 Genotype Among Older Patients Exposed to Polypharmacy. *Drugs Aging*. 2020 Jun;37(6):425-433. doi: 10.1007/s40266-020-00763-0.
13. Sehr D., Meineke I., Tzvetkov M. et al. Carvedilol pharmacokinetics and pharmacodynamics in relation to CYP2D6 and ADRB pharmacogenetics. *Pharmacogenomics*. 2011;12(6):783-795.
14. Torrellas C., Carril J.C., Cacabelos R. Benefits of Pharmacogenetics in the Management of Hypertension. *J Pharmacogenomics Pharmacoproteomics* 2014; 5: 126. doi:10.4172/2153-0645.1000126
15. Wang Z., Wang L., Xu R.A. et al. Role of cytochrome P450 2D6 genetic polymorphism in carvedilol hydroxylation in vitro. *Drug Des Devel Ther*. 2016 Jun 8;10:1909-16. doi: 10.2147/DDDT.S106175.
16. Беволол А.Н. **Клиническая фармакология бета-блокаторов, применяемых при хронической сердечной недостаточности**. «Мир Медицины и Биологии» 2012, 1(32), 7-13.
17. Ена Л.М., Артеменко В.О., Мудрук И.В и др. β -адреноблокаторы в лечении хронической сердечно-сосудистой патологии: место карведилола. *Кардіологія, Ревматологія, Кардіохірургія*. 2018; 2(57): 51-52.
18. Колесник Т.В. Блокаторы β -адренорецепторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: современные позиции карведилола. *Ліки України. Medicine of Ukraine*. 2016; 3(199): 25-32.
19. Королева А.А., Журавков Ю.Л. Значение карведилола в лечении хронической сердечной недостаточности. *Медицинские новости*. 2019; 2: 47-50.
20. Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В., Юсупов Ф.А. Бета-адреноблокаторы и ренопротекция: возможности карведилола. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(3):422-426. doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-3-422-426.
21. Сычев Д. А., Раменская Г. В., Игнатъев И. В., Смирнихина С. И., Максимов М. Л., Кукес В. Г., Клиническая фармакогенетика β -адреноблокаторов: возможности повышения эффективности и безопасности терапии. *Сердце*. 2009;5(3): 162-165.
22. Сычев Д.А., Миронова Н.А. Фармакогенетическое тестирование по CYP2D6 и CYP2C19: значение для персонализации применения лекарственных средств в клинической практике. *Лаборатория*. 2012; 4: 11-13.
23. Терещенко С.Н., Жиров И.В, Хосева М.Н, Все ли бета-адреноблокаторы одинаково эффективны? Место карведилола в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. „Эффективная фармакотерапия. Кардиология и Ангиология» 2011,3, 20-26.
24. Шумков В.А., Загородникова К.А., Болдуева С.А. Влияние генетического полиморфизма CYP2D6 на фармакокинетику и фармакодинамику бета-блокаторов у больных в раннем постинфарктном периоде. *Вестник Российской Военно-Медицинской Академии*. 2014; 1(45): 233-236.
25. Закирова А.Н., Зарудий Ф.С., Гарифуллин Б.Н. Бета-адреноблокаторы и агрегация тромбоцитов. *Карведилон*.