

# Beta-blokátory

ĎURICOVÁ J., GRUNDMANN M.

Fakulta zdravotnických studií Ostravské univerzity, FN Ostrava, Ústav klinické farmakologie

Došlo 23. března 2009 / Přijato 1. dubna 2009

## SÚHRN

### Beta-blokátory

Beta-blokátory patria medzi základné liečivá v terapii kardiovaskulárnych ochorení. Ich spoločný mechanizmus účinku je založený na blokáde  $\beta$ -adrenergných receptorov. Avšak v rámci skupiny beta-blokátorov existujú medzi jednotlivými látkami farmakokinetické a farmakodynamické rozdiely, ktoré sú klinicky relevantné. Naviac odpoved' na beta-blokátor sa môže medzi pacientmi lísiť. Na tom má určitý podiel genetický polymorfizmus biotransformačných enzýmov cytochrómu P450 (ďalej len P450), vrátane P450 2D6, ktorým sa biotransformuje niekoľko bežne užívaných beta-blokátorov. Poznanie vlastností a teda odlišností medzi beta-blokátormi je nevyhnutné pre ich správne klinické využitie.

**Klúčové slová:** beta-blokátory – farmakokinetika – farmakodynamika – P450 2D6

Čes. a slov. Farm., 2009; 58, 60–66

## SUMMARY

### Beta-blockers

Beta-adrenergic blockers rank among the principal drugs in the treatment of cardiovascular diseases. Their common mechanism of action is based on the  $\beta$ -adrenergic receptor blockade. However, differences in pharmacokinetic and pharmacodynamic properties exist between the individual agents in the beta-blocker class, and these differences may be of clinical relevance. In addition, responses to beta-blockers are variable among patients. Genetic polymorphism in drug-metabolizing enzymes, including cytochrome P450 2D6, has been demonstrated to contribute to the variability of several beta-blockers. The understanding of beta-blocker properties and their differences is thus important for their proper clinical use.

**Key words:** beta-blockers – pharmacokinetics – pharmacodynamics – P450 2D6

Čes. a slov. Farm., 2009; 58, 60–66

Má

## Úvod

Beta-blokátory zohrávajú významnú úlohu v liečbe kardiovaskulárnych ochorení. Využívajú sa pre svoj antiangiínny, antiarytmický a antihypertenzívny účinok. Časom získali svoje nezastupiteľné miesto i v liečbe chronického srdečného zlyhávania. Ich účinok je založený na kompetitívnom antagonizme  $\beta$ -adrenergných receptorov. Nadmeraná aktivácia adrenergného nervového systému totiž prispieva k patofiziológii kardiovaskulárnych ochorení.

Väčšina účinkov vyvolaných beta-blokátormi je charakteristická a spoločná pre celú skupinu. Avšak v rámci skupiny možno pozorovať určité farmakokinetické a farmakodynamické rozdiely. Tieto rozdiely sú dané rozdielnou selektivitou beta-blokátorov voči adrenergným receptorom, na účinku niektorých z nich sa podielajú i ďalšie mechanizmy. Lipofilita či hydrofilita a rozdielna farmakokinetika majú tiež svoj podiel na odlišnosti účinku beta-blokátorov. Znalosť týchto rozdielov umožňuje predvídať účinok konkrétneho

### Adresa pro korespondenci:

Mgr. Jana Ďuricová

Ústav klinické farmakologie FN Ostrava

17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava-Poruba

e-mail: jankaduricova@seznam.cz nebo jana.duricova@fno.cz

beta-blokátora a pomáha vo výbere optimálnej látky pre konkrétnu situáciu a pacienta.

V poslednej dobe je často diskutovaná otázka vplyvu genetického polymorfizmu na účinok liečiv. Jednou z oblastí štúdia genetického polymorfizmu sú biotransformačné enzýmy superrodiny cytochrómu P450 (ďalej len P450) a najviac študovaným enzýmom z tejto skupiny je P450 2D6. Enzým P450 2D6 zohráva významnú úlohu v biotransformácii niektorých beta-blokátorov. Rozdielna aktivita P450 2D6 vedie k odlišnostiam vo farmakokinetike beta-blokátorov, ktoré sa môžu prejavíť rozdielnou odpovedou pacienta na daný liek.

Cieľom tohto prehľadového článku je podať obecné informácie o beta-blokátoroch, o ich účinku, odlišnostiach v rámci jednotlivých skupín a pozrieť sa na význam genetického polymorfizmu P450 2D6 na účinok beta-blokátorov.

### **Mechanizmus účinku beta-blokátorov**

Hlavným mechanizmom účinku beta-blokátorov je kompetitívna a reverzibilná blokáda  $\beta$ -adrenergicných receptorov. Existujú 3 typy  $\beta$ -receptorov,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  a  $\beta_3$  receptory. Väčšina liečebných účinkov je daná blokádou  $\beta_1$ -receptorov, naopak väčší počet nežiadúcich účinkov je daný blokádou  $\beta_2$ -receptorov.  $\beta_1$ -receptory sa vyskytujú postsynapticky predovšetkým v srdci, ďalej potom v GIT, ladvinách a v tukovom tkanive,  $\beta_2$ -receptory sú umiestnené postsynapticky predovšetkým v bronchiálnom trakte, cievach a pankreas, taktiež v menšej miere i v srdci.  $\beta_3$ -receptory sú prítomné v tukovom tkanive. Beta-blokátoru sa terapeuticky využívajú hlavne pre svoj účinok na kardiovaskulárny systém<sup>1,2)</sup>.

### **Antianginózny účinok**

Zabránením účinku katecholamínov (noradrenalin a adrenalín) na srdce, beta-blokátori znižujú srdečnú frekvenciu (účinok negatívne chronotropný) a srdečnú kontraktilitu (účinok negatívne inotropný), čo následne vedie k zníženej spotrebe kyslíka myokardom. Upravujú tak teda nepomer medzi potrebou a dodávkou kyslíka, ktorý sa vyskytuje u ischémie myokardu. Zvlášť významné je zníženie srdečnej frekvencie a kontraktility pri aktivácii sympathetickeho nervového systému (napr. pri námahe alebo strese), účinok na frekvenciu a kontraktilitu je v kľude menší. Okrem toho, predĺžením diastoly znížením srdečnej frekvencie dochádza k zvýšeniu prekrvenia myokardu<sup>3)</sup>.

### **Antiarytmický účinok**

Beta-blokátori znižujú mieru spontáannej depolarizácie ektopických pacemakerov, spomaľujú prevod v sinoatriálnom (SA) a atrioventrikulárnom (AV) uzle a predlžujú refraktornú fázu v AV uzle (účinok negatívne dromotropný), upravujú barorecepčnú senzitivitu.

### **Antihypertenzívny účinok**

Na antihypertenzívnom účinku beta-blokátorov sa podieľa niekoľko mechanizmov. Patrí tam zníženie tvorby renínu, negatívne inotropný a chronotropný účinok. Dlhodobé užívanie beta-blokátorov vedie nejasným

mechanizmom ku zníženiu periférnej vaskulárnej rezistence.

### **Priaznivé účinky u chronického srdečného zlyhávania**

Beta-blokátori zmenšujú objemové parametre a zvyšujú ejekčnú frakciu ľavej komory. Môžu pozitívne ovplyvniť i remodeláciu komory<sup>4)</sup>. Na priaznivom účinku sa ďalej podieľa zníženie napäťia sympatoadrenálneho systému, zníženie srdečnej frekvencie, predĺženie diastolickej periody a účinok antiarytmický.

### **Ďalšie účinky**

Beta-blokátori inhibujú agregáciu doštičiek, stabilizujú ateromatóny plát a zabraňujú jeho ruptúre, niektoré beta-blokátori majú antioxidačné účinky a zabraňujú proliferáciu hladkej svaloviny ciev.

### **Nežiaduce účinky beta-blokátorov**

#### **Kardiovaskulárne**

Blokáda  $\beta_1$ -receptorov v srdci môže vyústiť v bradykardiu a AV blokádu. Blokáda  $\beta_2$ -receptorov v cievach môže spôsobiť chladné končatiny a zhoršíť symptómy u pacienta s periférnym vaskulárnym ochorením.

#### **Metabolické**

Blokáda  $\beta_2$ -receptorov nepriaznivo ovplyvňuje lipidový metabolizmus (zvýšenie koncentrácie triglyceridov a zníženie koncentrácie HDL cholesterolu, možné tiež zvýšenie LDL cholesterolu), zhoršuje glukózovú toleranciu a môže maskovať príznaky hypoglykémie (tremor, tachykardia atď.)<sup>5,6)</sup>.

#### **Pľúcne**

Beta-blokátori môžu vyvoláť bronchokonstrikciu u pacientov s astma bronchiale a u pacientov s chronickou obstrukčnou bronchopulmonálnou chorobou<sup>7)</sup>.

#### **Centrálné**

Častejšie sa vyskytujú pri užívaní lipofilných beta-blokátorov, ide o únavu, bolesť hlavy, poruchy spánku, živé sny, depresiu, závrte.

#### **Sexuálny poruchy**

U niektorých pacientov môžu beta-blokátori spôsobiť stratu libida a erektilné dysfunkcie.

#### **Náhle vysadenie beta-blokátorov**

Môže vyústiť v rebound fenomén, k tomuto fenoménu dochádza upreguláciou  $\beta$ -receptorov pri dlhodobom užívaní beta-blokátorov.

#### **Kontraindikácie**

Medzi kontraindikácie beta-blokátorov patrí hypotenzia, bradykardia, SA a AV blokáda II. a III. stupňa, akútne srdečné zlyhanie a astma bronchiale. Chronická obstrukčná bronchopulmonálna choroba, periférne vaskulárne ochorenie, metabolický syndróm a porušená glukózová tolerancia patria medzi relatívne kontraindi-

kácie, kedy vysoko rizikoví pacienti môžu profitovať z terapie beta-blokátormi<sup>1,2)</sup>.

### Klasifikácia beta-blokátorov

Jedným z dôležitých rozdielov medzi beta-blokátormi je ich selektivita voči  $\beta_1$  a  $\beta_2$ -receptorom a vazodilatačný účinok (tab. 1). Môžeme ich teda rozdeliť na:

1. neselektívne (blokujú  $\beta_1$  i  $\beta_2$ -receptory),
2. selektívne (majú vyššiu afinitu k  $\beta_1$  než k  $\beta_2$ -receptorom),
3. beta-blokátor s vazodilatačným účinkom.

Selektivita je však relatívna a na dávke závislá a stráca sa pri užíti vyšších dávok. Selektivita k  $\beta_1$ -receptorom versus k  $\beta_2$ -receptorom študovaná na membránach ľudského tkaniva myokardu bola najvyššia u nebivololu (321x), nasledovaná bisoprololom (103x), betaxololom (93x), metoprololom (74x) a celiprololom (69x)<sup>8)</sup>. Pretože selektívne  $\beta_1$ -blokátor majú menší inhibičný účinok na  $\beta_2$ -receptory, je u nich nižšie riziko periférnej vazokonstrikcie a bronchokonstrikcie<sup>7)</sup> a v menšej miere zasahujú do metabolizmu sacharidov a lipidov<sup>9)</sup>. Vazodilatačne pôsobiace beta-blokátor, nazývané tiež beta-blokátor tretej generácie, boli pôvodne vyvinuté ako antihypertenzívne látky. Vazodilatačný účinok je daný buď blokádou adrenergných  $\alpha_1$ -receptorov (karvedilol) alebo uvoľnením vazodilatačne pôsobiaceho oxidu dusnatého (NO) z endoteliálnych buniek (nebivolol)<sup>7)</sup>. Karvedilol sa vyznačuje naviac antioxidačným účinkom. Určité beta-blokátor vyzkazujú čiastočnú agonistickú aktivitu po naviazaní na receptor, takzvaný ISA účinok (vnútorný sympatomimetickej účinok). Patria tam acebutolol, celiprolol a bopindolol. Beta-blokátor s ISA účinkom spôsobujú nižšiu kardialnu depresiu, menej ovplyvňujú bronchy a periférny

Tab. 1. Klasifikácia beta-blokátorov

<b>Selektívne</b>	Atenolol Betaxolol Bisoprolol Esmolol Metoprolol
<b>Selektívne s ISA</b>	Acebutolol (vazodilatačný) Celiprolol (vazodilatačný)
<b>Neselektívne</b>	Metipranolol Sotalol Timolol
<b>Neselektívne s ISA</b>	Bopindolol Labetalol (vazodilatačný)
<b>Vazodilatačné</b>	Karvedilol (neselektívny) Nebivolol ( $\beta_1$ -selektívny)

vaskulárny systém. Majú taktiež menší účinok na metabolizmus sacharidov a lipidov. Jednou z nevýhod tejto skupiny je, že u nich chýba alebo je dokonca znížený benefit zo zníženej mortality u pacientov po infarkte myokardu či so srdečným zlyhaním na rozdiel od beta-blokátorov bez ISA účinku<sup>1)</sup>.

### Farmakokineticke vlastnosti beta-blokátorov

Beta-blokátor sa významne líšia vo farmakokinetickej vlastnostiach, ako sú absorpcia, biodostupnosť, biotransformácia, väzba na plazmatické bielkoviny, distribučný objem, rozpustnosť v tukoch, eliminačný poločas (tab. 2).

Tab. 2. Farmakokineticke vlastnosti beta-blokátorov

Beta-blokátor	Rozpustnosť v tukoch	Biodostupnosť (%)	Významná presystémová eliminácia	Väzba na plazmatické proteiny (%)	Hlavná cesta eliminácie	Eliminačný poločas (hod.)
Acebutolol	stredná	30–50	áno	10–25	pečeň/ťadviny	3–4
Atenolol	nízka	50–60	nie	< 5–15	ťadviny	6–9
Betaxolol	stredná	80	nie	50	pečeň	14–22
Bisoprolol	stredná	80	nie	30	pečeň/ťadviny	9–12
Bopindolol	vysoká	60–70	áno	60–65	pečeň/ťadviny	4 hod. pre fázu $\alpha$ 14 hod. pre fázu $\beta$
Celiprolol	stredná	30	nie	25–30	ťadviny	4–5
Esmolol	nízka	–	–	55	pečeň/ťadviny	0,12–0,15
Karvedilol	stredná	25–35	áno	98	pečeň	6–10
Metipranolol	vysoká	50	áno	70	pečeň/ťadviny	4–6
Metoprolol	vysoká	40–50	áno	10	pečeň	3–4
Nebivolol	vysoká	12	áno	98	pečeň	10
Sotalol	nízka	100	nie	<1	ťadviny	15
Timolol	vysoká	75	nie	60	pečeň	2–5

**Lipofilné beta-blokátory** – (metoprolol, nebivolol, timolol, karvedilol) sú z gastrointestinálneho traktu rýchlo a kompletne absorbované. Sú extenzívne biotransformované pri prvom prechode črevom a pečeňou, majú vysokú presystémovú elimináciu a tým u nich dochádza k variabilnej biodostupnosti. Lahko prechádzajú do centrálneho nervového systému, čo môže spievať k vyššiemu výskytu centrálnych nežiadúcich účinkov.

**Hydrofilné beta-blokátory** – (atenolol, sotalol) sú z gastrointestinálneho traktu absorbované nekompletne a sú prevážne vylúčené nezmenené ľadvinami. Majú menej variabilnú biodostupnosť<sup>11-13)</sup>.

Jeden z významných enzymatických biotransformačných systémov je cytochróm P450. Enzýmy P450 vykazujú genetický polymorfizmus, sú zodpovedné za rozdielnu biotransformačnú aktivitu následkom čoho dochádza k zmene farmakokinetických parametrov látky a možnému ovplyvneniu jej účinku. Z hľadiska genetického polymorfizmu je najviac preštudovaný enzým P450 2D6. Z beta-blokátorov sa P450 2D6 podieľa vo väčšej či menšej miere na biotransformácii metoprololu, karvedilolu, nebivololu, timololu, betaxololu.

**Stereospecificita** – väčšina klinicky užívaných beta-blokátorov sa nachádza vo forme racemickej zmesi. Jednotlivé enantiomery sa môžu lísiť vo väzbe na albumín a glykoprotein v plazme, môže u nich dochádzať k odlišnému metabolizmu v pečeni, čo nakoniec môže viesť k ich odlišným hladinám v krvi. Takisto stereoselektivita sa môže podieľať na odlišnom účinku enantiomérov na β-blokáde, kde jeden enantiomér je účinnejší než druhý, prípadne majú oba enantiomery úplne odlišné účinky<sup>14)</sup>.

#### Klinický účinok beta-blokátorov

##### Ischemická choroba srdečná, akútne infarkty myokardu a stav po infarkte myokardu

Účinnosť beta-blokátorov v terapii ischemickej choroby srdečnej je preukázaná mnohými klinickými štúdiami. Beta-blokátory znižujú spotrebu kyslíka znížením srdečnej frekvencie a kontraktility. Zvyšujú prekrvenie ischemickej oblasti predĺžením diastoly. Sú účinné v terapii stabilnej angíny pectoris, kde zvyšujú toleranciu na záťaž, znižujú počet záchvatov a potrebu užívania krátkodobých nitrátov<sup>15)</sup>. Výsledky meta-analýzy preukázali 13% pokles rizika do progresie akútneho infarktu myokardu u pacientov s akutným koronárnym syndrómom bez elevácie ST úsekov na EKG užívajúcich beta-blokátor. Terapia beta-blokátorom je u týchto pacientov pri neprítomnosti kontraindikácií doporučená<sup>16, 17)</sup>. Prínos dlhodobého užívania beta-blokátorov u pacientov po infarkte myokardu s eleváciou ST-segmentu je preukázaný niekoľkými štúdiami a meta-analýzami. Beta-blokátory znižujú kardiálnu mortalitu, náhlu srdečnú smrť a opäťovný výskyt infarktu myokardu o 20–25 %. V akútnej fáze infarktu myokardu je priaznivý účinok beta-blokátorov najviac pozorovateľný v prvých dvoch dňoch liečby. Znižujú výskyt komorových arytmii, srdečnej zástavy a riziko srdečnej ruptúry<sup>18, 19)</sup>.

##### Chronické srdečné zlyhávanie

Priaznivé účinky pozorované pri terapii chronického srdečného zlyhávania beta-blokátormi, zdá sa potvrdzujú úlohu aktivácie adrenergného systému na srdečnom zlyhávaní a jeho škodlivé účinky<sup>20)</sup>. Liečba beta-blokátormi má za následok zlepšenie funkcie komory, znižuje počet hospitalizácií a o niečo neskôr (za 4–12 mesiacov terapie) dochádza ku zvratu srdečnej remodelácie. Tieto na čase závislé účinky beta-blokátorov sú spoločné pre celú skupinu. Znížená mortalita u pacientov s chronickým srdečným zlyhaním bola preukázaná v dvojite slepých multicentrických štúdiach u karvedilolu, bisoprololu, metoprololu sukcinátu a nebivololu. Beta-blokátory sú doporučené všetkým symptomatickým pacientom so srdečným zlyhaním (NYHA II–IV) v stabilizovanom stave, ischemickej alebo neischemickej etiológií a zníženou ejekčnou frakciou, pri neprítomnosti kontraindikácií<sup>4, 10, 21, 22)</sup>.

##### Hypertenzia

Postavenie beta-blokátorov v rámci základnej skupiny antihypertenzív sa poslednú dobu oslabuje. Zásluhu na tom nepochybne majú i nedávno publikované rozsiahle štúdie, v ktorých mali beta-blokátory nižší účinok v znížení rizika cievnych mozgových príhod<sup>23, 24)</sup>. Beta-blokátory však nadálej zostávajú liekom prvej volby pri hypertenzii sprevádzanej ischemickou chorobou srdečnej, srdečným zlyhaním, angínou pectoris, stavmi po infarkte myokardu a u tachyarytmíí. Pre dosiahnutie lepšieho antihypertenzívneho účinku je výhodné ich použitie v kombináčnej terapii<sup>25)</sup>. Vzhľadom k ich potenciálnym nežiadúcim metabolickým účinkom sa počet ich vhodných indikácií znížil<sup>26)</sup>. Na antihypertenzívnom účinku beta-blokátorov sa podieľa niekoľko mechanizmov ako je zníženie srdečnej frekvencie, zníženie kontraktility a plazmatickej hladiny renínu.

##### Arytmie

Beta-blokátory znižujú sínusový rytmus, automaciu a spomaľujú prevod AV uzlom. Sú účinné u supraventrikulárnych tachykardií, fibrilácií a flutteru siení a taktiež v kontrole komorových arytmii. Sú účinné v prevencii vzniku arytmii vedúcich k náhlnej srdečnej smrti u akútnej a chronickej ischemickej choroby srdečnej, u chronického srdečného zlyhávania a u kardiomyopatií<sup>27, 28)</sup>.

##### Genetický polymorfizmus P450 2D6 a jeho vzťah k beta-blokátorom

Genetický polymorfizmus biotransformačných enzýmov je jednou z príčin variability farmakokinetických vlastností liečiv, následkom ktorej môže dôjsť k zmene odpovede pacienta na liek. Významnú úlohu v biotransformácii liečiv zohráva enzymatický systém cytochrómu P450. U ľudí bolo popísaných doteraz 21 rodín enzýmov cytochrómu P450, spomedzi nich rodiny 1, 2 a 3 tvoria 70 % celkového obsahu v pečeni a podielajú sa v 94 % na biotransformácii liečiv v pečeni<sup>29)</sup>. Z hľadiska genetického polymorfizmu je najviac preštudovaným enzýmom z rodiny cytochrómu P450 enzým P450 2D6. Napriek tomu, že je v pečeni kvantitatívne málo zastúpe-

ný (4 %), P450 2D6 biotransformuje približne 25 % klinicky užívaných liečiv, vrátane niektorých beta-blokátorov<sup>30)</sup>. P450 2D6 je vysoko polymorfický, doteraz bolo objavených viac než 100 variantných alel. Súčasný prehľad genetických variant je na <http://cypalleles.ki.se>. Enzýmový defekt je v populácii prenášaný autozomálne recessívne, prejavy sú preto najvýraznejšie u homozygotov pre defektný gén. Na základe stupňa aktivity enzýmov cytochrómu P450 možno rozdeliť populáciu do 4 skupín: pomalí metabolizátori (PMs), intermediárni metabolizátori (IMs), extenzívni metabolizátori (EMs) a ultrarýchli metabolizátori (UMs). PMs postrádajú funkčný enzym, sú tak vystavení vyššiemu riziku toxicity následkom vysokých hladín nezmetabolizovaného liečiva. IMs majú čiastočne zachovanú metabolickú aktivitu, ktorá však nedosahuje aktivity EMs. EMs tvoria väčšinu populácie, ide o jedincov s normálnou metabolickou aktivitou. Najvyššiu metabolickú aktivitu vykazujú UMs. V dôsledku zrýchleného metabolizmu môžu vyžadovať vyššie dávky liečiva, aby dosiahli terapeutického účinku<sup>31)</sup>. Zastúpenie jednotlivých skupín sa medzi etnikami líši. V európskej populácii sa vyskytuje okolo 6–10 % PMs a 1–7 % UMs<sup>32)</sup>.

#### Vplyv P450 2D6 na jednotlivé beta-blokátry

Z beta-blokátorov sa enzýmom P450 2D6 biotransformujú metoprolol, karvedilol, nebivolol, timolol a betaxolol. Podiel tohto enzýmu na biotransformácii jednotlivých beta-blokátorov je rôzne zastúpený. Najviac závislý na biotransformačnej aktívite P450 2D6 spomedzi beta-blokátorov je metoprolol.

#### Timolol

Timolol je neselektívny beta-blokátor, ktorý sa u nás používa v lokálnej terapii glaukomu. Uvádza sa však, že až 80 % lokálne aplikovaného timololu je odvádzaný cez nazolakrimálny kanál a je absorbovaný do systémového obehu s výskytom celkových účinkov. Na biotransformácii timololu sa podieľa predovšetkým P450 2D6 (asi z 90 %), s malým podielom P450 2C19<sup>33)</sup>. Biotransformáciu vznikajú neaktívne metabolity, ktoré sú následne vylúčené ľadvinami. V dvoch prácach (v jednej na dobrovoľníkoch, v druhej na pacientoch s hypertensiou) bol sledovaný vzťah medzi P450 2D6 fenotypom, stanoveným použitím debrisočinu ako substrátovnej látky a metabolizmom jednorázovo per orálne užitého timololu. V obidvoch prácach bola potvrdená významná korelácia medzi biotransformačnou aktívou P450 2D6 (P450 2D6 fenotypom) a biodegradáciou timololu. PMs mali významne vyššie hodnoty AUC a priemerné plazmatické koncentrácie než EMs. Stupeň β-blokády za 24 hodín po užíti timololu (meraný zátažovým testom) bol významne vyšší u PMs než EMs ( $P < 0,01$ )<sup>34, 35)</sup>. Významný vplyv genetického polymorfizmu P450 2D6 na farmakokinetiku a farmakodynamiku timololu bol pozorovaný i pri lokálnom užíti timololu vo forme očných prípravkov. PMs mali vyššie maximálne plazmatické koncentrácie timololu, dlhší eliminačný poločas a vyššiu AUC v porovnaní s IMs, EMs a UMs. Medzi poslednými troma metabolickými skupinami neboli rozdiely

pozorované. Tieto rozdiely však záviseli na použitom prípravku, boli významné pri užíti vodného roztoku timololu, naopak neboli pozorované pri užíti hydrogela. Pri užíti vodného roztoku timololu bol pozorovaný trend v odlišnosti vzostupu srdečnej frekvencie pri zátažovom teste medzi PMs a ostatnými metabolickými skupinami<sup>36)</sup>.

#### Karvedilol

Karvedilol je neselektívny beta-blokátor s vazodilatačným účinkom v dôsledku blokády  $\alpha_1$ -receptoru. Klinicky užívaný karvedilol je racemát, za  $\beta$ -blokujúci účinok je zodpovedný S(-)-enantiomér, na  $\alpha_1$ -blokáde sa podieľajú oba enantiomery rovnakou mierou. Per orálne podaný karvedilol podlieha významnej stereoselektívnej pre-systémovej eliminácii, ktorá je závislá na biotransformačnej aktívite P450 2D6. Enzým P450 2D6 preferenčne biotransformuje R-karvedilol, ktorý je zodpovedný len za  $\alpha_1$ -blokádu<sup>37, 38)</sup>. V práci Honda a kolektív bol sledovaný polymorfizmus P450 2D6 na stereoselektívnu biotransformáciu karvedilolu u zdravých dobrovoľníkov po jednorázovom užíti karvedilolu. Orálna clearance a distribučný objem obidvoch enantiomerov boli signifikantne nižšie u jedincov majúcich aspoň jednu alelu so zniženou funkciou (P450 2D6\*10 alela) v porovnaní s nositeľmi alely s normálnou funkciami (P450 2D6\*1 a \*2 alela), výraznejšia zmena v obidvoch farmakokinetických parametroch bola pozorovaná s R-karvedilolom<sup>39)</sup>. Vplyv polymorfizmu P450 2D6 na farmakokinetiku karvedilolu bol potvrdený i v ďalšej štúdii, kde clearance u IMs bola o 39 % nižšia<sup>40)</sup>. Práca Graffa a kolektív sledovala účinok flouxetinu (silný inhibítorky aktívnej P450 2D6) na farmakokinetiku a účinok karvedilolu u stabilných pacientov s chronickým srdečným zlyhaním na dlhodobej terapii karvedilolom. Podanie fluoxetinu malo za následok stereošpecifickú inhibíciu biotransformácie karvedilolu, k inhibícii biotransformácie R-karvedilolu došlo vo väčšej mieri v porovnaní s S-karvedilolom. Vyššia koncentrácia R-karvedilolu u jedincov so zniženou aktívou enzýmu P450 2D6 predpokladá väčšiu blokádu  $\alpha_1$ -receptoru, a tým aj väčšiu vazodilatáciu. Avšak neboli pozorované žiadne rozdiely vo výskytu nežiadúcich účinkov, v hodnotách krvného tlaku a srdečnej frekvencie medzi skupinou pacientov s a bez flouxetinu<sup>41)</sup>.

#### Nebivolol

Nebivolol je lipofilný vysoko selektívny beta-blokátor s vazodilatačným účinkom sprostredkovaným prostredníctvom uvoľnenia vazodilatačne pôsobiaceho NO z endotelu ciev. Nebivolol je extenzívne biotransformovaný na aktívne metabolity. Podlieha významnej pre-systémovej eliminácii prostredníctvom enzýmu P450 2D6<sup>8)</sup>. Klinicky užívaný nebivolol je racemická zmes D-a L-nebivololu. D-nebivolu je prisudzovaný hlavný podiel na β-blokáde, L-nebivolu je naopak prisudzovaný určitý podiel na vazodilatačnom účinku. Štúdia na hypertenzívnych pacientoch preukázala 10- a 15-násobne vyššie priemerné „trough“ koncentrácie v ustálenom stave u PMs v porovnaní s EMs. Avšak napriek výrazným rozdielom v plazmatických hladinách, pokles krv-

ného tlaku a výskyt nežiadúcich účinkov sa medzi skupinou PMs a EMs nelíšil. Podobný účinok nebivololu medzi metabolickými skupinami môže byť vysvetlený prítomnosťou aktívnych metabolitov nebivololu, ktoré sa zdajú byť ekvipotentné<sup>42)</sup>.

### Betaxolol

Betaxolol je selektívny beta-blokátor. Nepodlieha presystémovej eliminácii, má preto pomerne vysokú biodostupnosť. Hlavná cesta vylučovania je však prostredníctvom biodegradácie v pečeni na neaktívne metabolity<sup>13, 43)</sup>. Zdá sa, že P450 2D6 zohráva určitú úlohu v biotransformácii betaxololu, podieľa sa na tvorbe menej zastúpeného metabolitu hydroxybetaxololu<sup>44)</sup>. Zateyshchikov vo svojej práci sledoval vzťah medzi klinickou odpovedou betaxololu u hypertenzívnych pacientov a polymorfizmom P450 2D6. Popísali významnú asociáciu medzi polymorfizmom P450 2D6 a účinkom betaxololu. Pokles kľudovej srdečnej frekvencie bol významne väčší u pacientov s detekovanou mutáciou v géne pre P450 2D6 (nositelia Ser/Pro genotypu). Nižšia srdečná frekvencia a diastolický tlak pri zátažovom teste boli taktiež pozorované u tejto skupiny pacientov. Pokles priemerného denného systolického tlaku počas 24-hodinového ambulantného monitorovania krvného tlaku bol výraznejší u pacientov so Ser/Pro genotypom<sup>45)</sup>.

### Metoprolol

Metoprolol je  $\beta_1$ -selektívny lipofilný beta-blokátor, ktorý podlieha v pečeni výraznej presystémovej eliminácii. Biotransformuje sa 3 cestami: O-demetyláciou s následnou oxidáciou, oxidatívnu deamináciou a alifatickou hydroxyláciou. Metabolity majú 1/10 aktivity materskej látky, ich účinok na  $\beta$ -blokáde je však klinicky nevýznamný<sup>46)</sup>. Alifatická hydroxylácia a sčasti O-demetylácia prebiehajú prostredníctvom P450 2D6. Metoprolol sa používa ako substrátová látka pre stanovenie aktivity enzýmu P450 2D6, tvorba metabolitu  $\alpha$ -hydroxymetoprololu sa totiž zdá byť exkluzívne sprostredkovaná práve týmto enzýmom<sup>47)</sup>. Klinicky užívaný metoprolol je vo forme racemickej zmesi. Enantioméry majú odlišnú afinitu k  $\beta_1$ -receptorom, za blokádu  $\beta_1$ -receptorov je zodpovedný hľavne S-metoprolol. Odlišnosti medzi enantiomérmi sa nachádzajú i v biotransformácii s rýchlejšou elimináciou R-metoprololu u EMs, čo má za následok vyššie plazmatické hladiny aktívnejšieho S-metoprololu<sup>48)</sup>. Medzi jednotlivými metabolickými skupinami P450 2D6 možno pozorovať výrazné rozdiely v hladinách a vo farmakokinetickej parametroch metoprololu<sup>49, 50)</sup>. S genotypom sa mení i preferencia metabolizmu enantiomérov, u PMs tak dochádza spomalením biotransformácie k vyrovnaniu koncentrácií R- a S-metoprololu, naopak u UMs sa podiel aktívnejšieho S-metoprololu ešte zvyšuje<sup>51)</sup>. Zmeny farmakokinetyky metoprololu medzi metabolickými skupinami majú dopad i na zmenu farmakodynamiky. Avšak odlišnosťou v preferencii biotransformácie S- a R-metoprololu u PMs a UMs v porovnaní s jedincami s normálnou biotransformačnou aktivitou nie sú farmakodynamicke zmeny úplne odrazom farmakokinetickej.

U PMs v porovnaní s EMs bol pozorovaný významne výraznejší pokles námahou-indukovanej srdečnej frekvencie, ktorá je dobrým ukazovateľom  $\beta_1$ -blokády. PMs mali taktiež nižšiu i kľudovú srdečnú frekvenciu<sup>52-54)</sup>. Vyššie plazmatické koncentrácie u PMs viedli k predpokladu, že PMs môžu byť vystavený vyššiemu riziku nežiadúcich účinkov v porovnaní s EMs. Wutke a kol. pozorovali 5-násobne vyššie riziko výskytu nežiadúcich účinkov u PMs<sup>55)</sup>. Iní autori však tento predpoklad nepotvrdili<sup>56, 57)</sup>.

## ZÁVER

Beta-blokátory majú svoje nezastupiteľné miesto v terapii kardiovaskulárnych ochorení. Mnohé účinky beta-blokátorov sú podložené štúdiami, v ktorých boli preukázané príznivé účinky v oplyvnení mortality pacientov. Aj keď základný mechanizmus účinku je spoločný pre celú skupinu, možno pri ich podrobnejšom preskúmaní nájsť výrazné rozdiely medzi jednotlivými zástupcami. Jednak sú to rozdiely v základných farmakokinetickej vlastnostiach beta-blokátorov, tak i rozdiely vo farmakodynamických vlastnostiach, ktoré majú rozhodujúci vplyv na výsledný účinok danej látky. Poznanie vlastností danej látky je nevyhnutné pre správnu voľbu správneho beta-blokátora pre konkrétnego pacienta. Trendom posledných rokov je individualizácia terapie pre každého pacienta. Jedným z nástrojov je skúmanie príčin veľkej variability terapie medzi pacientmi, na ktorých sa významne podieľajú zmeny v aktivite biotransformačných enzýmov dané buď genetickými či negenetickými vplyvmi. Mnohé beta-blokátory podliehajú významnej biotransformácii v pečeni a ako možno badať z článku môže zmena biotransformačnej aktivity určitého enzýmu výrazne ovplyvňovať hladiny a vylučovanie beta-blokátora, a tým vyvolat i zmeny v samotnom účinku daného liečiva.

## LITERATÚRA

1. Reiter M. J.: Prog Cardiovasc Dis., 2004; 47, 11-33.
2. López-Sendón J., Swedberg K., McMurray J. et al.: Eur Heart J., 2004; 25, 1341-1362.
3. O'Rourke S. T.: Am J Pharm Educ., 2007; 71, 1-6.
4. Bristow M. R.: Circulation, 2000; 101, 558-569.
5. Vítovec J., Špinar J.: Interní Med., 2008; 10, 126-128.
6. Cruickshank J. M.: Circulation., 1990; 82, 60-65.
7. Andrus M. R., Loyed J. V.: Drugs Aging., 2008; 25, 131-144.
8. Prisant L. M.: J Clin Pharmacol., 2008; 48, 225-239.
9. Souček M.: Interní Med., 2008; 2, 58-61.
10. Keating G. M., Jarvis B.: Drugs, 2003; 63, 1697-1741.
11. McDevitt D. G.: Eur Heart J., 1987; 8, 9-14.
12. Riddell J. G., Harron D. W. G., Shanks R. G.: Clin Pharmacokinet., 1987; 12, 305-320.
14. Mehvar R., Brocks D. R.: J Pharm Pharm Sci., 2001; 4, 185-200.

15. Fox K., García M. A., Ardissino D. et al.: Eur Heart J., 2006; 27, 1341–1381.
16. Bassand J. P., Hamm C. H. W., Ardissino D. et al.: Eur Heart J., 2007; 28, 1598–1660.
17. Bělohlávek J., Aschermann M.: Cor Vasa, 2008; 50, 1S7–1S23.
18. Janoušek S.: Interv Akut Kardiol., 2004; 3, 189–191.
19. van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al.: Eur Heart J., 2008; 29, 2909–2945.
20. Gourine A., Bondar S. I., Spyer K. M. et al.: Circ Res., 2008; 102, 633–636.
21. Špinar J., Hradec J., Meluzín J. et al.: Cor Vasa, 2007; 49, 5–34.
22. Prakash A., Markham A.: Drugs, 2000; 60, 647–678.
23. Dahlöf B., Sever P. S., Poulter N. R. et al.: Lancet, 2005; 366, 895–906.
24. Dahlöf B., Devereux R. B., Kjeldsen S. E. et al.: Lancet, 2002; 359, 1004–1010.
25. Grundmann M., Kacířová I.: Postgraduální medicína., 2007; 9, 652–660.
26. Widimský J., Cífková R., Špinar J. et al.: Cor Vasa., 2008; 50, 5–22.
27. Zipes D. P., Camm A. J., Borggrefe M. et al.: Europeace., 2006; 8, 746–837.
28. Blomström-Lundqvist C., Sheinman MM, Aliot EM a kol. J Am Coll Cardiol., 2003; 42: 1493–1531.
29. Anzenbacher P., Anzenbacherová E.: CMLS Cell Mol Life Sci., 2001; 58, 737–747.
30. Mičuda S., Martíková J., Chládek J. et al.: Remedie., 1998; 8, 226–236.
31. Bernard S., Neville K. A., Nguyen A. T. et al.: Clinical Implications. Oncologist., 2006; 11, 126–135.
32. Buzková H., Pechanová K., Slanař O. et al.: Prague Med Rep., 2006; 107, 383–393.
33. Volotinen M., Turpeinen M., Tolonen A. et al.: Drug Metab Dispos., 2007; 35, 1135–1141.
34. Lewis R. V., Lennard M. S., Jackson P. R. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 1985; 19, 329–333.
35. Lennard M. S., Lewis R. V., Brawn L. A.: Br. J. Clin. Pharmacol., 1989; 27, 429–434.
36. Nieminen T., Uusitalo H., Mäenpää J. et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 2005; 61, 811–819.
37. Zhou H. H., Wood A. J. J.: Clin. Pharmacol. Ther., 1995; 57, 518–524.
38. Ishida K., Taira S., Morishita H. et al.: Biol. Pharm. Bull., 2008; 31, 1297–1300.
39. Honda M., Nozawa T., Igarashi N. et al.: Biol. Pharm. Bull., 2005; 28, 1476–1479.
40. Takekuma Y., Takenaka T., Kiyokawa M. et al.: Biol. Pharm. Bull., 2007; 30, 537–542.
41. Graff D. W., Williamson K. M., Pieper J. A. et al.: J. Clin. Pharmacol., 2001; 41, 97–106.
42. Lefebvre J., Poirier L., Poirier P. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 2006; 63, 575–582.
43. Beresford R., Heel R. C.: Drugs., 1986; 31, 6–28.
44. Frishman W. H., Tepper D., Lazar E. J. et al.: J. Clin. Pharmacol., 1990; 30, 686–692.
45. de Groot M. J., Ackland M. J., Horne V. A. et al.: J. Med. Chem., 1999; 42, 4062–4070.
46. Zateyshchikov D. A., Minushkina L. O., Brovkin A. N. et al.: Fund. Clin. Pharmacol., 2007; 21, 437–443.
47. Regårdh C. G., Johnsson G.: Clin. Pharmacokinet., 1980; 5, 557–569.
48. Peřinová I., Ďuricová J., Brozmanová H., Kacířová I., Grundmann M.: Čes. a slov. Farm., 2008; 57, 254–259.
49. Cerqueira P. M., Cesarino E. J., Mateus F. H. et al.: Chirality., 1999; 11, 591–597.
50. Ismail R., Teh L. K.: J Clin Pharm Ther., 2006; 31, 99–109.
51. Koytchev R., Alken R. G., Vlahov V. et al.: Eur J Clin Pharmacol., 1998; 54, 469–474.
52. Seeringer A., Brockmöller J., Bauer S. et al.: Eur J Clin Pharmacol., 2008; 64, 883–888.
53. Kirchheimer J., Heesch C., Bauer S. et al.: Clin Pharmacol Ther., 2004; 76, 302–312.
54. Goryachkina K., Burbello A., Boldueva S. et al.: Eur J Clin Pharmacol 2008; 64, 1163–1173.
55. Bijl M. J., Visser L. E., van Schaik R. H. N. et al.: Clin Pharmacol Ther., 2009; 85, 45–50.
56. Wuttke H., Rau T., Heide R. et al.: Clin Pharmacol Ther., 2002; 72, 429–437.
57. Fux R., Mörike K., Pröhmer A. M. T. et al.: Clin Pharmacol Ther., 2005; 78, 378–387.
58. Zineh I., Beitelshes A. L., Gaedigk A. et al.: Clin Pharmacol Ther., 2004; 76, 536–544.