06/zlom 5.1.2006 14:48 Stránka 57
proLékaře.cz | 16.11.2026

Průkaz blokátorů adrenergních receptorů ß chromatografií na tenké vrstvě

Nováková E.

Ústav soudního lékařství a toxikologie, VFN a 1. LF UK, Praha

Souhrn

Blokátory adrenergních receptorů ß (ß-blokátory) jsou široce využívanými léčivy v kardiologii. Jsou indikovány při ischemické chorobě srdeční, arytmiích, hypertenzi, některých typech kardiomyopatie a nově i při srdečním selhání. Z farmakologického hlediska se dělí na kardioselektivní, neselektivní a ß-blokátory s vnitřní sympatomimetickou aktivitou a bez ní. Také tato skupina léčiv prochází vývojem a objevují se nové přípravky jako celiprolol, carvedilol, sotalol s výraznými antiarytmickými účinky.
V toxikologické praxi se s ß-blokátory setkáváme jak při kontrole terapie, tak v případech akutních intoxikací, při kterých může být vážně ohrožen život pacienta. Kromě nežádoucích účinků, které se většinou projevují závratí, nauzeou, vyčerpáním, vazokonstrikcí, případně bradykardií, může dojít při předávkování k bronchokonstrikci, koronárním spazmům, hypotenzi a srdečnímu selhání.
Příspěvek se zabývá možností záchytu a identifikace starších i novějších ß-blokátorů, případně jejich metabolitů v moči chromatografií na tenké vrstvě.

Klíčová slova: ß-blokátory – průkaz v moči – chromatografie na tenké vrstvě

Summary
Identification of Blockers of Adrenergic ß-receptors by Thin Layer Chromatography

Blockers of adrenergic ß-receptors (ß-blockers) are commonly administered in cardiology for coronary heart disease, arrhythmias, hypertension and some cardiopathic treatment. They have been also approved as a therapy of chronic heart failure recently.
From pharmacological point of view, cardioselective and non selective ß- blockers (with or without intrinsic sympathomimetic activity) are distinguished. New drugs like celiprolol, carvedilol or sotalol have been developed and so the range of the group still continues to widen out.
In toxicological routine practice we meet ß-blockers either in acute intoxication cases or in a control of patient's adherence to prescribed therapy. Dizziness, nausea, weakness, vasoconstriction and bradycardia are their usual undesirable effects, whilst in grave cases of a drug overdose bronchoconstriction, coronary spasms, hypotension and even cardiac insufficiency may occur.
The article deals with the possibility of detection and identification of ß-blockers and their metabolites in urine by thin layer chromatography.

Key words: ß-blockers – identification in urine – thin layer chromatography

Soud. Lék., 51, 2006, No. 1, p. 9–15

Blokátory adrenergních receptorů ß (ß-blokátory) jsou široce využívanými léčivy v kardiologii. Jsou indikovány při ischemické chorobě srdeční, arytmiích, hypertenzi, některých typech kardiomyopatie a nově i při srdečním selhání.

V toxikologické praxi se s ß-blokátory setkáváme jak při kontrole terapie, tak v případech akutních intoxikací, při kterých může být vážně ohrožen život pacienta. Mírné předávkování se projevuje závratí, nauzeou, bolestmi hlavy, potížemi v gastrointestinálním traktu vazokonstrikcí, při intoxikaci se objevuje bradykardie, hypotenze, bronchokonstrikce, koronární spazmy, bezvědomí a může dojít i k úmrtí následkem kardiovaskulárního kolapsu.

Proto má průkaz těchto látek v biologickém materiálu značný význam. Cílem tohoto příspěvku je poskytnout přehled o možnostech záchytu

06/zlom 5.1.2006 14:48 Stránka 58
proLékaře.cz | 16.11.2026

a identifikace starších i novějších ß-blokátorů a jejich metabolitů v moči chromatografií na tenké vrstvě na základě poznatků získaných v každodenní toxikologické praxi.

Z farmakologického hlediska se ß-blokátory dělí na kardioselektivní, působící na $ß_1$-receptory v myokardu a neselektivní, které působí i na $ß_2$-receptory v bronších, cévách a tukové tkáni. Každá tato skupina se dále dělí na ß-blokátory s vnitřní sympatikomimetickou aktivitou (ISA) a bez ní. Do skupiny ß-blokátorů se řadí i léky blokující současně receptory α i ß .

Přehled léků, kterými se příspěvek zabývá, a jejich chemických vzorců je uveden na obr. 1–4.

Materiál a metody

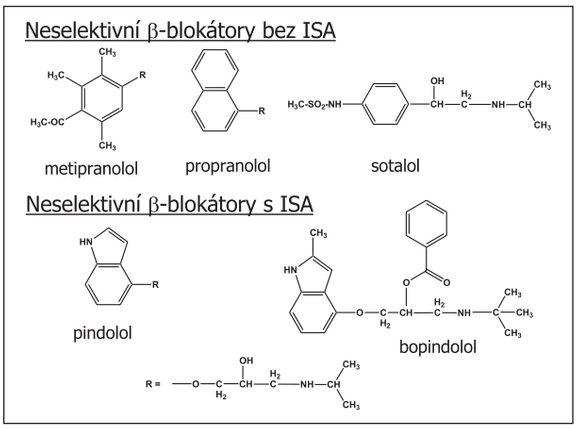
Byly zpracovány vzorky moče, případně žaludečního výplachu, které byly dodány k analýze v běžném provozu s žádostí o kontrolu užívání předepsané terapie, či s podezřením na intoxikaci ß-blokátory nebo na intoxikaci neznámou látkou.

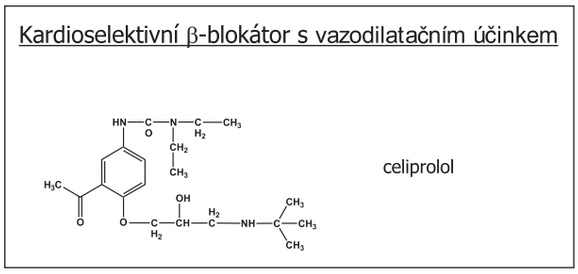
K záchytu a identifikaci jednotlivých léků a jejich metabolitů byl použit systematický postup podle Večerkové (1), a to jak pro izolaci z biologického materiálu, tak pro chromatografii na tenké vrstvě.

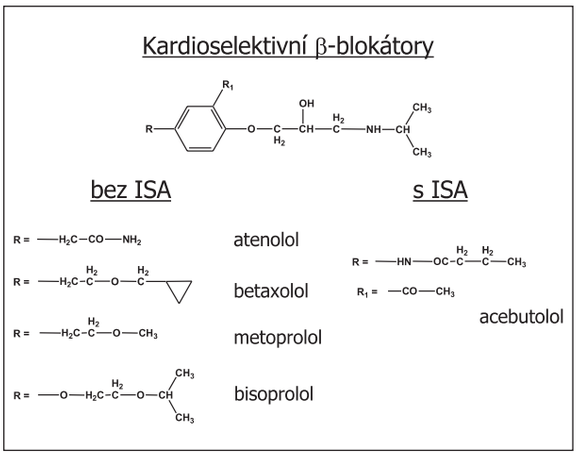
Pro vyvíjení byly použity laboratorně nalévané vrstvy Kieselgelu G Merck, organická rozpouštědla pro přípravu mobilních fází a reagencie pro přípravu detekčních činidel byly čistoty p.a od firem Penta, Merck a Sigma. Standardní ethanolické roztoky byly připraveny z tablet jednotlivých léků. Metabolity byly porovnávány s referenčními vzorky z předchozích případů.

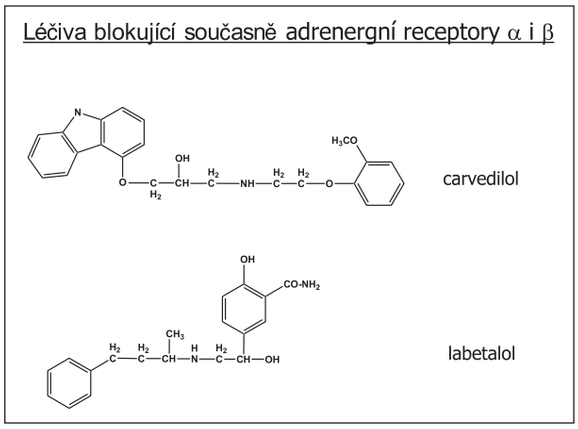
Poloha jednotlivých léků v základní mobilní fázi octan ethylnatý-ethanol-amoniak 36:2:2 je zachycena na obr. 5–7, ve vztahu ke směsi standardů AKFAD (atropin-kodein-fenmetrazin-aminophenazon-diazepam) (1). Názvy léků k použitým zkratkám jsou uvedeny pod každým obrázkem.

Další zkratky použité v textu a na obrázcích: Drag./ H_2SO_4 – Dragendorffovo činidlo s následující aplikací kyseliny sírové, pDAMB – p-dimethylaminobenzaldehyd, FBB- Fast Blue B, BM – Bratton Marshallovo činidlo, M_a – extrakt moče z alkalického prostředí, H – hydrolyzát moče, $Ž_a$ – extrakt žaludečního obsahu z alkalického prostředí, index i – intoxikace, t – terapeutická dávka. Zkratky barevných odstínů použité v tabulce detekcí jsou uvedeny pod tabulkou.









Obr. 1 až 4. Chemické vzorce jednotlivých léků.

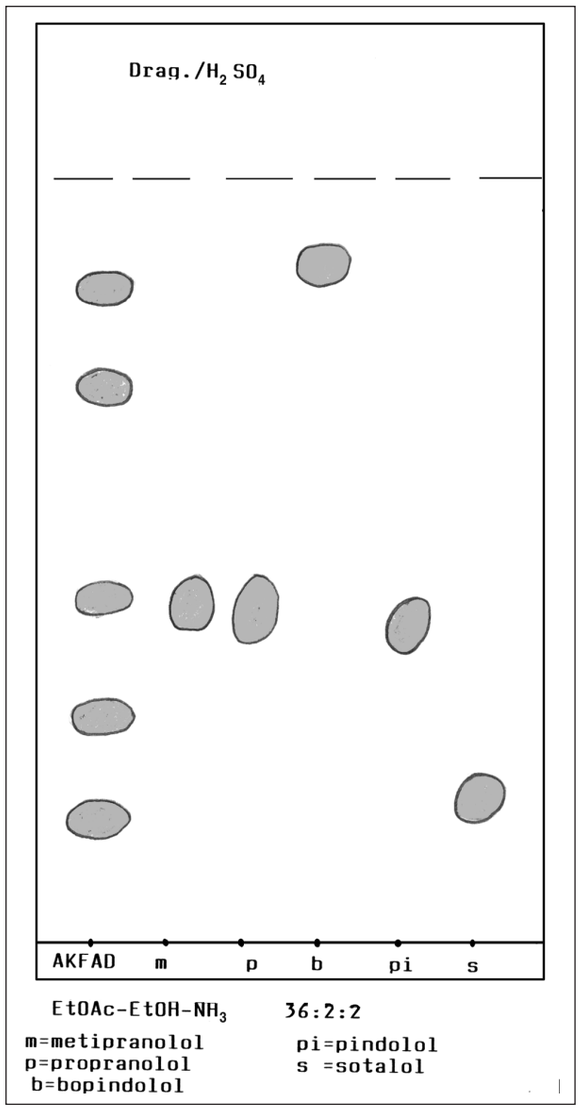
06/zlom 5.1.2006 14:48 Stránka 59
proLékaře.cz | 16.11.2026

Tab. 1 Možnosti detekce β-blokátorů

	Detekce					
	UV	Marquis	pDMAB	$Ce(SO4)_2$	$AuCl_3$	jiné
metipranolol	-	+ f	-	-	+ h→m	-
propranolol	-	+ z→mz	-	-	+ h	-
sotalol	-	-	-	-	-	FBB
pindolol	-	+ m	+ f	+ f	+ m→z	$FeCl_3$
bopindolol	-	-	+ f	Ī f	+ z	-
betaxolol	-	± hč	-	-	-	FBB
metoprolol	-	-	-	-	-	FBB
bisoprolol	-	+ k	-	-	-	-
acebutolol	+	+ ž	-	-	+ hf	BM
celiprolol	+	+ ž	+ ž	+ f	+ h	BM
carvedilol	-	+ mf	-	+ hf	+ žh	BM
labetalol	-	+ hč	-	+ f	+ ž	$FeCl_3$

Zbarvení:

f - fialová	k - karmínová	z - zelená
h - hnědá	m - modrá	ž - žlutá
hč - hnědočervená	mf - modrofialová	žh - žlutohnědá
hf - hnědofialová	mz - modrozelená	→ - přechází do

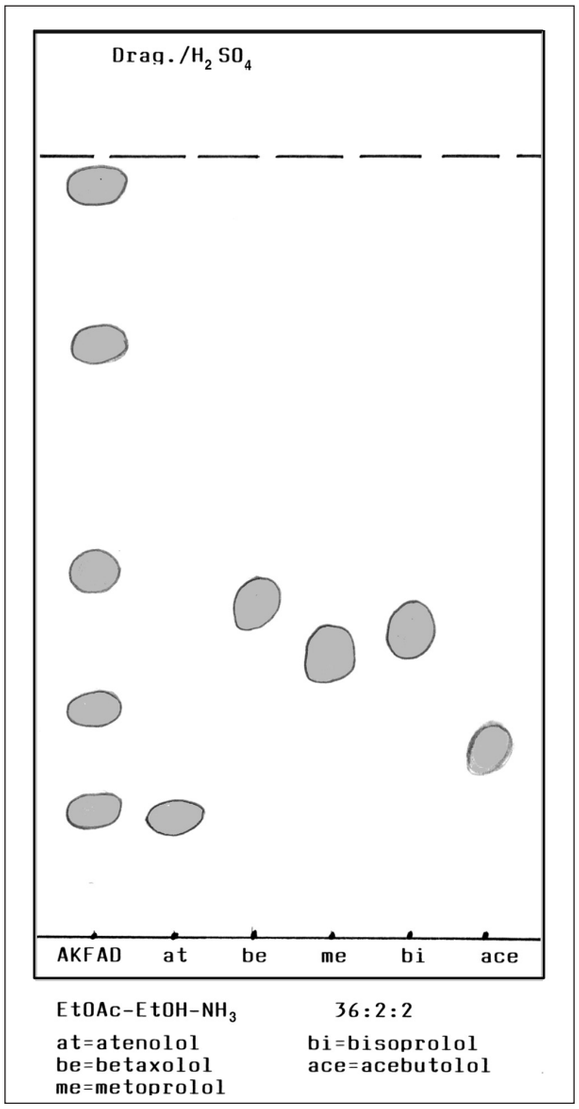


Výsledky

Všechny testované ß-blokátory lze z moče i žaludečního výplachu isolovat extrakcí diethyletherem z alkalického prostředí. Metipranolol a propranolol se vyskytují v hydrolyzátu moče často ve větším množství než v extraktu z alkalického prostředí. U ostatních jsou v hydrolyzátu buď nedotřepané zbytky původní látky (sotalol, metoprolol), nebo se v něm vůbec nevyskytují.

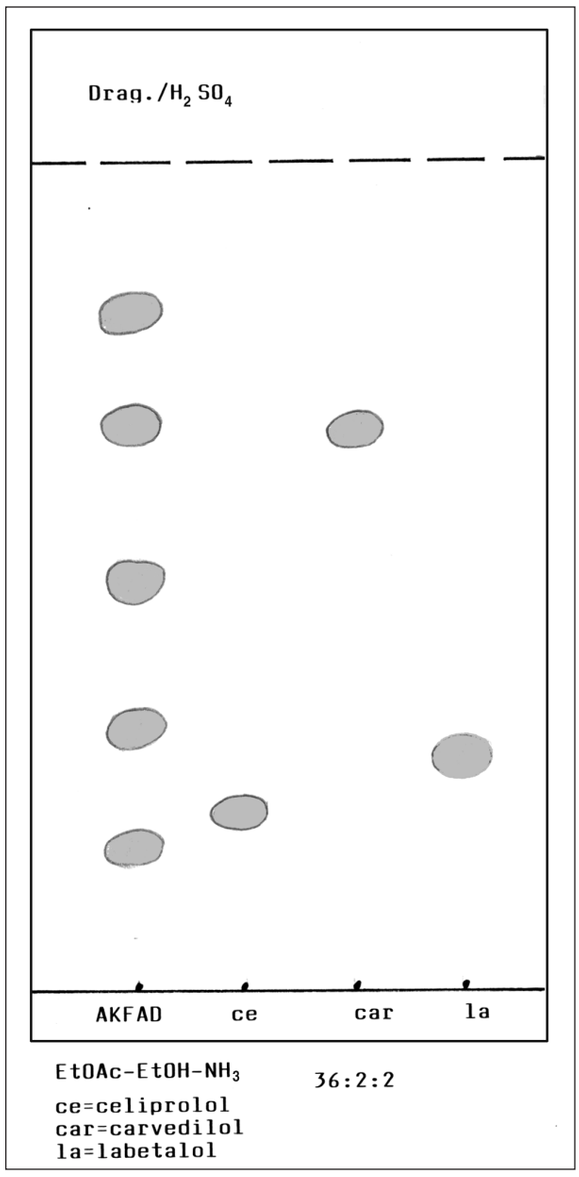
Při masivní intoxikaci acebutololem byl nález i v extraktu moče z kyselého prostředí.

Průkaz ß-blokátorů chromatografií na tenké vrstvě nečiní potíže, protože všechny testované látky mají hodnotitelné R_F v základní mobilní



Obr. 5 –6. TLC-poloha jednotlivých léků v základní mobilní fázi octan ethylnatý – ethanol-amoniak 36:2:2

06/zlom 5.1.2006 14:48 Stránka 60
proLékaře.cz | 16.11.2026



Obr. 7. TLC-poloha jednotlivých léků v základní mobilní fázi octan ethylnatý – ethanol-amoniak 36:2:2

fázi a z řady běžně používaných soustav lze vybrat vhodnou mobilní fázi pro potvrzení, např. chloroform-ethanol-amoniak 38:2:1/1p, benzen-ethanol-amoniak 32:5:2/1p, chloroform-2-propanol-amoniak 18:18:2 atp. V případě metipranololu se v základní soustavě nedělí původní forma od metabolitu, rozdělí se v soustavě chloroform--ethanol-amoniak 38:2:1/1p.

Pokud jde o detekci reagují všechny sledované látky Dragendorffovým činidlem a po následné aplikaci kyseliny sírové tvoří některé z nich výrazné červené okraje, často ovšem v závislosti na koncentraci, případně může vybarvení vnitřní části skvrny postupně vymizet (metipranolol, propranolol, bisoprolol, acebutolol). Atenolol má při této detekci výrazně tmavší zbarvení, než je obvyklé. Kromě toho poskytují ß-blokátory i řadu barevných reakcí s dalšími detekčními činidly, což usnadňuje jejich identifikaci. Přehled možností detekce a barevných odstínů pro jednotlivá činidla je uveden v tabulce 1. Látky, které reagují Fast Blue B (většinou světle hnědě), mohou reagovat i ninhydrinem a Fast Black K (metoprolol). Protože k reakci dochází většinou při vyšších koncentracích nebyly všechny ß- blokátory na tato činidla testovány, jde o poznatky získané při analýzách rutinních případů. Totéž platí i pro detekci chloridem železitým (fialové zbarvení) a Bratton-Marshallovým činidlem (světle fialové nebo žluté zbarvení).

Dále uváděné údaje o biotransformaci ß-blokátorů byly získány z publikací (2, 3, 4).

ß-blokátory jsou většinou extenzivně metabolizovány a z organismu jsou eliminovány převážně močí.

Metipranolol

Biotransformuje se v játrech. Biologický poločas 4–6 hodin.

Přípravky: Trimepranol tablety 10 a 40 mg, inj 1mg/ml; kombinovaný – Trimecryton: metipranolol 20 mg, chlorthalidon 20 mg, dihydroergocrystin 1,16 mg.

Propranolol

Biotransformuje se v játrech. 4-hydroxypropranolol je aktivním metabolitem. Vzniká asi 6 metabolitů, mezi které patří 2-naftol, kyselina naftoxyoctová a dihydroxynaftalen. Významná je vazba na proteiny – až 93%. Biologický poločas 1–6 hod. Po podání per os se 84–92 % dávky vyloučí močí během 48 hodin, z toho jen malé procento v nezměněné formě.

Při intoxikaci jsme v moči nalezli původní formu i metabolity v extraktu z alkalického prostředí, větší podíl nálezu byl však v hydrolyzátu moče.

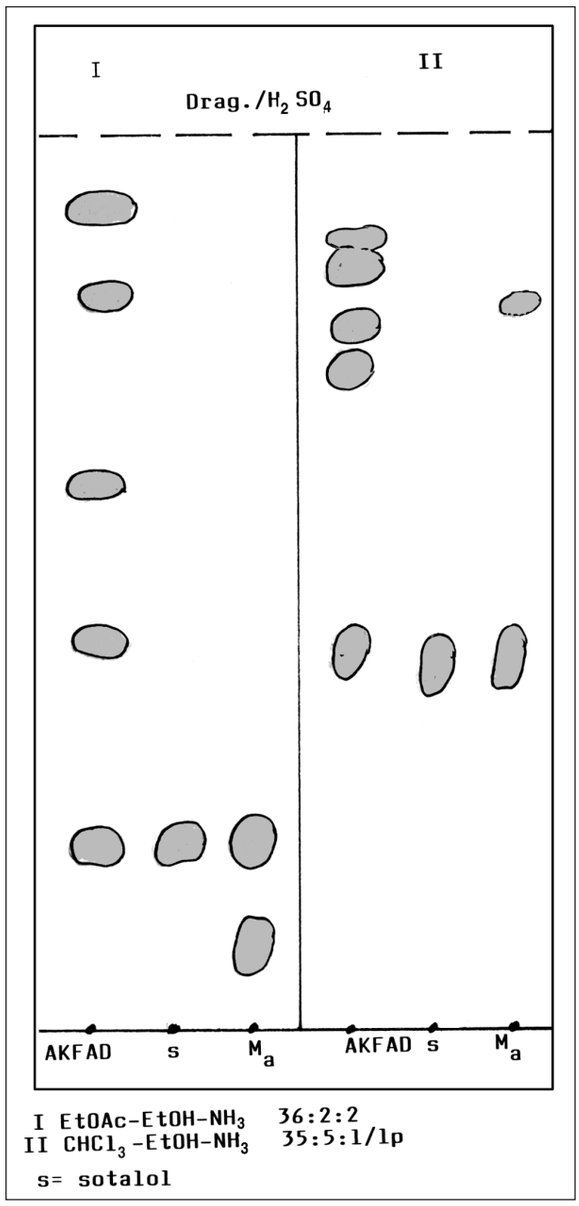
Přípravek: Obsidan tablety 50 mg, inj 1 mg/ ml.

Sotalol

Biologický poločas se nepodařilo zjistit, uveden pouze eliminační poločas 8,1 hod u zdravých pacientů a 24 hod při poruše ledvin. 80 % dávky se vylučuje močí, 12,5 % stolicí. Baselt (2) uvádí, že metabolity nejsou známy. V moči, odebrané cca za 24 hod. po terapeutické dávce, jsme však vedle původní formy našli i látku s nižším R_F, o které se domníváme, že je metabolitem, protože pacient žádnou jinou terapii neužíval. V moči odebrané za 48 hod byla už jen stopová množství původní látky i předpokládaného metabolitu (obr. 8).

06/zlom 5.1.2006 14:48 Stránka 61
proLékaře.cz | 16.11.2026

Přípravek: Darob, Rentibloc, Sotahexal, Sotalex tablety 80 a 160 mg, Sotalex inj. 10 mg/ml.



Obr. 8. Sotalol

Bopindolol

Přeměňován v organismu na aktivní metabolit pindolol. Biologický poločas 4–14 hod. Tento přípravek jsme neměli v biologickém materiálu, byly analyzovány pouze tablety.

Podle posledních informací se na náš trh již nedodává.

Přípravek: Sandonorm tablety 1 mg; kombinovaný přípravek – Sandoretic: bopindolol 1mg, chlorthalidon 25 mg.

Pindolol

Metabolizován hydroxylací, metabolity ve formě glukuronidů a sulfátů. 99 % dávky se vyloučí močí během 48 hod, z toho 30–40 % dávky v nezměněné formě. Biologický poločas 4 hod.

Přípravek: APO-Pindol, Pindolol DH, Visken tablety 5, 10 a 15 mg.

Atenolol

Po podání p.o. se absorbuje 46–62 % dávky. Biologický poločas 6–9 hod. Během 24 hod se močí vyloučí 39 % dávky, stolicí 36 %. Z toho je v moči 80 % látky v původní formě, zbytek ve formě glukuronidů. V případech z praxe jsme však v hydrolyzátu moče žádný nález neměli.

Přípravky: APO-Atenol, Atehexal, Atenolol, Betasyn, Catenol, Tenormin a další, potahované tablety 25, 50 a 100 mg, Tenormin inj 0,5 mg/ml. Kombinované přípravky s chlorthalidonem Atedon, Tenoretic: atenolol 100 mg, chlorthalidon 25 mg a poloviční koncentrace.

Betaxolol

Biologický poločas 15–20 hod. Je metabolizován O-dealkylací a alifatickou hydroxylací na různé farmakologicky inaktivní metabolity. Asi 16 % dávky se vylučuje v původní formě, zbytek jako metabolity.

Přípravek: Lokren potahované tablety 20 mg.

Metoprolol

Je dobře absorbován z gastrointestinálního traktu, ale vzhledem k rychlému metabolismu je využitelných jen 40 – 50 % dávky. Biologický poločas je 3 hod. Je metabolizován O-demetylací a oxidací, oxidační deaminací a alifatickou hydroxylací. Močí se po jednotlivé dávce vylučuje asi 85 % ve formě metabolitů, jen menší podíl tvoří původní forma.

Na obr. 9 jsou porovnány nálezy v moči po podání terapeutické dávky a v případě intoxikace.

Přípravky: APO-Metoprolol, Betaloc, Metoprolol, Vasocardin a další tablety 50 a 100 mg, retardované tablety 200 mg, inj. 1mg/ml. Kombinovaný přípravek Logimax: felodipin 5 mg, metoprolol 50 mg a dvojnásobná koncentrace.

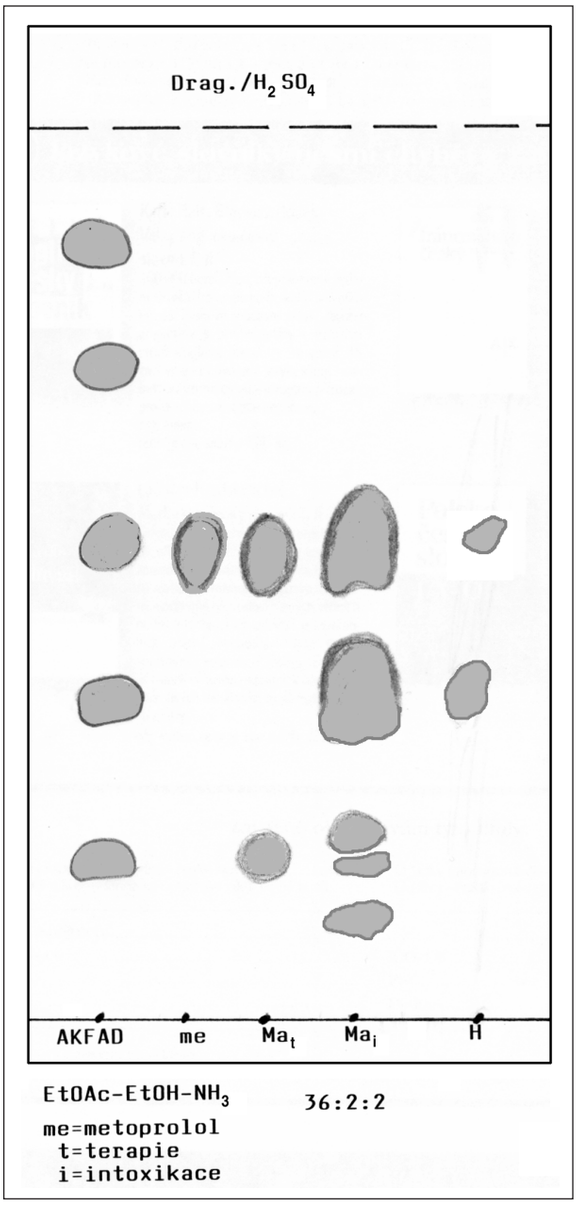
Bisoprolol

Biologický poločas 10–12 hod. 98 % dávky se vylučuje močí, 2 % stolicí. Z 50 % metabolizován na inaktivní metabolity. 90 % dávky se vstřebává, z 30 % se váže na proteiny. (4)

S tímto přípravkem jsme se v biologickém materiálu nesetkali, byly analyzovány pouze tablety.

Přípravek: Concor potahované tablety 5 a 10 mg; kombinovaný přípravek Concor 5 plus – bisoprolol 5 mg, hydrochlorothiazid 12,5 mg.

06/zlom 5.1.2006 14:49 Stránka 62
proLékaře.cz | 16.11.2026



Obr. 9. Metoprolol

Acebutolol

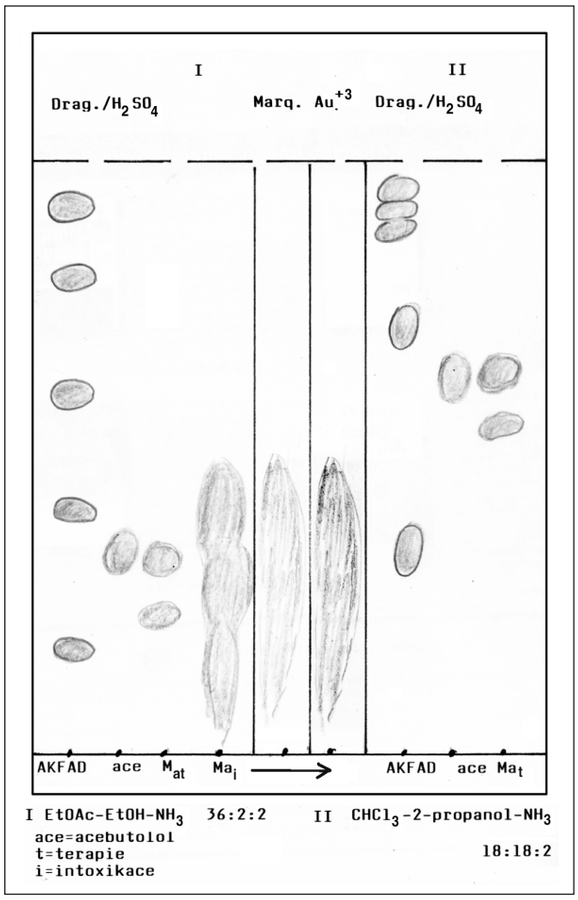
Biologický poločas 8–12 hod. Metabolizuje se na primární amin a aktivní metabolit diacetol. Vylučuje se ledvinami, dávka se vyloučí během 4 dnů, a to 33 % původní formy, zbytek metabolity.

Na obr. 10 je zachycen nález v moči po podání terapeutické dávky a při masivní intoxikaci a potvrzení nálezu v další mobilní fázi.

Přípravky: Accecor, Sectral potahované tablety 200 a 400 mg.

Celiprolol

Biologická dostupnost 30–70 % dávky. Biologický poločas 6–8 hodin.Vylučován močí i stolicí. Během 72 hod po podání je v nezměněné formě vyloučeno 11 % močí a 80 % stolicí.



Obr. 10. Acebutolol

Nález v moči po terapeutické dávce je uveden na obr. 11.

Přípravek: Celectol tablety 200 mg.

Carvedilol

Biologická dostupnost 25 %. Biologický poločas 6–8 hod. Až z 98 % se váže na proteiny plazmy. Vylučuje se především žlučí a stolicí, jen malá část se vylučuje ledvinami ve formě různých metabolitů.

Na obr. 12 je nález carvedilolu v žaludečním obsahu (původní forma a štěp) a v moči, ve které byl zachycen pouze metabolit v malém množství.

Přípravky: Dilatrend, Kredex tablety 6,25; 12,5 a 25 mg.

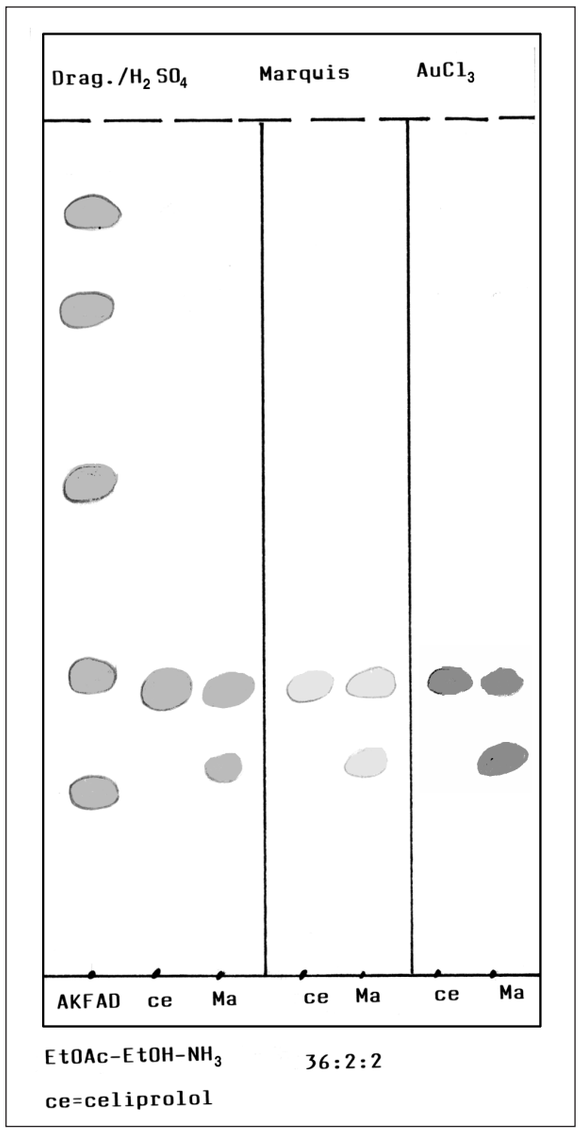
Labetalol

Biologický poločas 3–4 hod.

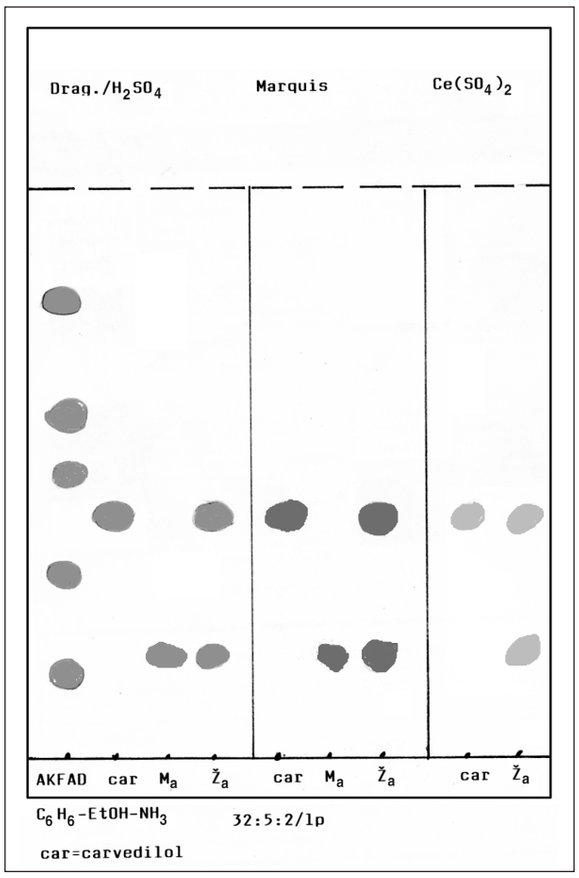
Je rychle absorbován z gastrointestinálního traktu. Extenzivně metabolizován na polární glukuronidy, které jsou rychle vylučovány do moče. V původní formě se vyloučí za 24 hodin kolem 5 % dávky a 50 % jako glukuronidy.

Také tento přípravek jsme dosud v biologickém materiálu nenašli, byly analyzovány pouze tablety.

06/zlom 5.1.2006 14:49 Stránka 63
proLékaře.cz | 16.11.2026



Obr. 11. Celiprolol



Obr. 12. Carvedilol

Literatura

1. **Večerková, J.:** Postupy při záchytu a identifikaci léčiv a jejich metabolitů v biologickém materiálu pomocí chromatografie na tenkých vrstvách (TLC). SPN Praha, 1983. – 2. **Baselt, R.C.:** Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man. 6th Ed. Biomedical Publications, Foster City, California 2002. – 3. Remedia compendium, 3. vydání, Panax 1999. – 4. AISLP, elektronická verze 2005/I

Ing. Eva Nováková, CSc.
ÚSLT,
Na Bojišti 3, 120 00 Praha 2
telefon: 224964322