



FARMAKOTERAPIE
PRO KLINICKOU PRAXI

Betablokátory

v léčbě kardiovaskulárních onemocnění

Jiří Vítovec
Peter Kollár
Karel Lábr



FARMAKOTERAPIE
PRO KLINICKOU PRAXI

Betablokátory

v léčbě kardiovaskulárních
onemocnění

Jiří Vítovec
Peter Kollár
Karel Lábr

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **restně stíháno**.

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., doc. PharmDr. Peter Kollár, Ph.D.,
MUDr. Karel Lábr, Ph.D.

Betablokátory v léčbě kardiovaskulárních onemocnění

Autoři:

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.

I. interní kardiologická klinika Lékařské fakulty Masarykovy univerzity
a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně
Ústav farmakologie a toxikologie Farmaceutické fakulty Masarykovy univerzity

doc. PharmDr. Peter Kollár, Ph.D.

Ústav farmakologie a toxikologie Farmaceutické fakulty Masarykovy univerzity

MUDr. Karel Lábr, Ph.D.

I. interní kardiologická klinika Lékařské fakulty Masarykovy univerzity
a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Recenzent:

prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc.

III. interní klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní
nemocnice v Praze

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2022

© Grada Publishing, a.s., 2022

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 8733. publikaci

Šéfredaktorka lékařské literatury MUDr. Michaela Lízlerová

Odpovědná redaktorka Mgr. Eliška Belinová

Sazba a zlom Radek Hrdlička

Počet stran 130

I. vydání, Praha 2022

Vytiskla TISKÁRNA V RÁJI, s.r.o., Pardubice

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů.

Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-6759-3 (ePub)

ISBN 978-80-271-6758-6 (pdf)

ISBN 978-80-271-3220-1 (print)

Obsah

Předmluva	7
Úvod	9
1 Historie betablokátorů (Peter Kollár)	10
2 Farmakologie betablokátorů (Peter Kollár)	12
2.1 Mechanismus účinku betablokátorů	12
2.2 Fyzikálně-chemické vlastnosti betablokátorů ..	16
2.3 Farmakokinetické vlastnosti betablokátorů ..	17
2.4 Rozdělení betablokátorů	20
3 Betablokátory a hypertenze (Jiří Vítovec)	35
3.1 Mechanismus účinku	35
3.2 Klinické důkazy	36
3.3 Kontroverze	38
4 Betablokátory a ischemická choroba srdeční (Jiří Vítovec) ..	45
4.1 Akutní koronární syndrom	45
4.2 Chronická ischemická choroba srdeční	49
4.3 Stav po infarktu myokardu	50
4.4 Stav po provedené perkutánní koronární intervenci (PCI) či koronárním bypassu (CABG)	56
4.5 Angina pectoris a nemá ischemie bez možnosti revaskularizace	57
5 Betablokátory a poruchy srdečního rytmu (Jiří Vítovec)	63
5.1 Supraventrikulární tachykardie	64
5.2 Fibrilace síní	66
5.3 Komorové arytmie a prevence náhlé smrti ..	69
6 Betablokátory a chronické srdeční selhání (Jiří Vítovec)	76
7 Betablokátory před nekardiální operací (Karel Lábr)	87
7.1 Perioperační léčba hypertenze a kontrola tepové frekvence	87
7.2 Nové nasazení betablokátorů před nekardiální operací	89
7.3 Pacienti s indikací k dlouhodobé terapii betablokátory	90

8	Betablokátory a disekce aorty (<i>Karel Lábr</i>).....	93
8.1	Akutní disekce aorty	93
8.2	Chronická disekce aorty typu B.....	96
9	Betablokátory v těhotenství (<i>Karel Lábr</i>)	98
9.1	Poruchy rytmu v těhotenství	99
9.2	Hypertenze v těhotenství	101
9.3	Kardiomyopatie a srdeční selhání	102
9.4	Nemoci aorty	102
9.5	Chlopenní vady	103
10	Ostatní indikace betablokátorů (<i>Karel Lábr, Jiří Vítovec</i>)	105
10.1	Hypertrofická kardiomyopatie.....	105
10.2	Vazovagální synkopa	106
10.3	Glaukom	106
10.4	Migréna.....	107
10.5	Portální hypertenze a krvácení z jícnových varixů.....	108
10.6	Kardioprotekce při léčbě antracykliny a/nebo trastuzumab u karcinomu prsu.....	110
10.7	Kardioprotekce při radikální prostatektomii ..	110
10.8	Proliferující infantilní hemangiom	110
11	Nežádoucí účinky a kontraindikace betablokátorů (<i>Peter Kollár, Karel Lábr, Jiří Vítovec</i>)	115
11.1	Absolutní a relativní kontraindikace.....	117
	Souhrn	122
	Summary	123
	Seznam zkratk	124
	Rejstřík	127

Předmluva

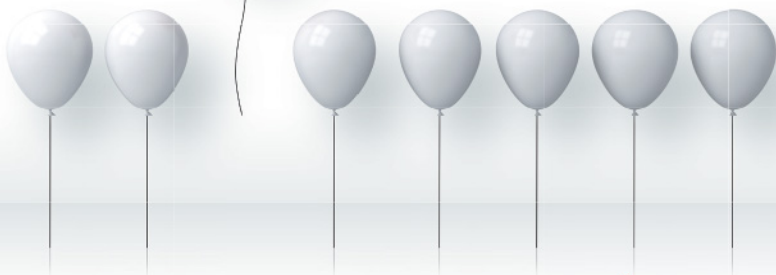
V roce 1965 byl na farmaceutický trh uveden první betablokátor – propranolol (Inderal®). Tím začala historie jedné z nejúspěšnějších lékových tříd vůbec, zejména v kardiologii. Postupně byla vyvinuta a uvedena na trh celá řada betablokátorů s nejrůznějšími farmakologickými vlastnosti, která našla široké léčebné využití, především v léčbě a prevenci některých klinických forem ischemické choroby srdeční, arteriální hypertenze, nejrůznějších poruch srdečního rytmu, později i chronického srdečního selhání a některých dalších kardiologických i nekardiologických chorob.

Dnes po více než 50 letech používání betablokátorů v klinické praxi je nashromážděn více než dostatek informací a klinických zkušeností k tomu, aby byla sepsána první česká monografie o betablokátorech a jejich klinickém využití v léčbě (nejenom, ale převážně) kardiovaskulárních onemocnění. Úkolu sepsat takovou monografii se ujali pod vedením zkušeného internisty, kardiologa a klinického farmakologa prof. Jiřího Vítovce doc. Peter Kollár a odborný asistent Karel Lábr. Vznikl tak text přiměřeného rozsahu s vyčerpávajícím obsahem, který zahrnuje také výsledky desítek klinických studií provedených s betablokátory u různých klinických stavů. Text publikace tak splňuje požadavky medicíny založené na důkazech (evidence-based medicine) všude, kde je to možné, na mnoha místech také cituje současné české i mezinárodní doporučené postupy. Domnívám se, že autorům se úkol, kterého se ujali, podařilo úspěšně splnit a vznikla tak monografie, která bude užitečná nejenom pro kardiology, internisty a praktické lékaře, ale i pro lékaře jiných odborností.

Prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc.



LÉČÍME SRDCEM¹



NEZAMĚNITELNOST

s ostatními léky díky unikátnímu tvaru tablety¹

Zkrácená informace o přípravku

Concor COR 2,5 mg, Concor COR 5 mg, Concor COR 10 mg, potahované tablety. **Složení:** 1 potahovaná tableta obsahuje 2,5 mg nebo 5 mg nebo 10 mg bisoprololu fumaras. **Indikace:** Léčba stabilizovaného chronického srdečního selhání se sníženou systolickou funkcí levé komory spolu s ACE inhibitory, diuretiky a případně srdečními glykosidy. **Kontraindikace:** Bisoprolol je kontraindikovaný u pacientů s chronickým srdečním selháním u následujících stavů: akutní srdeční selhání nebo dekompenzace srdečního selhání vyžadující i.v. inotropní terapii, kardiogenní šok, AV blok druhého nebo třetího stupně (bez zavedeného kardiostimulátoru), syndrom chorého sinu, sinoatriální blok, bradykardie pod 60 tepů/min před zahájením léčby, hypotenze (systolický tlak pod 100 mm Hg), těžké astma bronchiale, pozdní stádia ischemické choroby dolních končetin a Raynaudův syndrom, neléčený feochromocytom, metabolická acidóza, přecitlivělost na bisoprolol nebo pomocné látky obsažené v přípravku. **Zvláštní upozornění:** Bisoprolol musí být podáván s opatrností u těchto stavů: tendence k bronchospasmu (astma bronchiale, obstrukční choroba bronchopulmonální), diabetes mellitus s vysokým kolísáním hladin krevního cukru; mohou být maskovány příznaky hypoglykémie, přísná redukční dieta, probíhající desenzibilizační terapie, AV blok prvního stupně, Prinzmetalova angína pectoris, ischemická choroba dolních končetin (zhoršení obtíž se může objevit zvláště na začátku léčby), celková anestézie. **Těhotenství a kojení:** Bisoprolol by neměl být užíván během těhotenství a kojení. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté ($\geq 1/10$): bradykardie. Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$): zhoršení srdečního selhání, závrať, bolest hlavy, gastrointestinální potíže, jako je nevolnost, zvracení, průjem a zácpa, pocit chladu nebo necitlivosti v končetinách, hypotenze, astenie, únava. **Interakce:** Nedoporučené kombinace: blokátory kalciového kanálu typu verapamilu a v menším rozsahu diltiazemu: negativní vliv na kontraktilitu a AV vedení. Intravenózní podání verapamilu u pacientů léčených betablokátozem může vést k prohloubené hypotenzii a AV bloku. Antiarytmika třídy I (např. chinidin, disopyramid, lidokain, fenytoin, flekainid, propafenon): možné zesílení účinků na AV převod a zesílení negativně inotropního účinku. Centrálně působící antihypertenziva, jako je klonidin a další (např. methyldopa, moxonidin, nilmeninid): současné užívání centrálně působících antihypertenziv může zhoršit srdeční selhání snížením centrálního tonu sympatikou (snížení srdeční frekvence a srdečního výdeje, vasodilatace). Náhle vysazení, zvláště před ukončením léčby betablokátozem, může zvýšit riziko „rebound hypertenze“. **Dávkování:** Léčba bisoprololem má být zahájena postupnou titrací dávky podle následujících kroků: 1,25 mg denně po dobu 1 týdne; v případě dobré tolerance zvýšit na 2,5 mg denně další týden; v případě dobré tolerance zvýšit na 3,75 mg denně další týden; v případě dobré tolerance zvýšit na 5 mg denně další 4 týdny; v případě dobré tolerance zvýšit na 7,5 mg denně další 4 týdny; v případě dobré tolerance zvýšit na 10 mg denně jako udržovací dávka. Maximální doporučená dávka je 10 mg denně. Pokud není maximální doporučená dávka dobře tolerována, může být zváženo postupné snížení dávkování. Tablety bisoprololu se polykají celé ráno, mohou se užívat zároveň s jídlem, zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny. Tablety se nežvýkají. **Balení:** 28, 56 nebo 100 potahovaných tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel registračního rozhodnutí:** Merck spol.s.r.o., Praha, Česká republika. **Registrační číslo:** Concor COR 2,5 mg: 77/026/01-C, Concor COR 5 mg: 77/027/01-C, Concor COR 10 mg: 77/028/01-C. **Podmínky uchování:** Concor COR 2,5 mg uchovávejte při teplotě do 25 °C. Concor COR 5 mg a Concor COR 10 mg uchovávejte při teplotě do 30 °C. **Datum poslední revize textu:** 06. 11. 2020. Výdej na lékařský předpis.

Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku si, prosím, přečtěte úplnou informaci o přípravku.

Úplnou informaci o přípravku poskytneme na adrese společnosti Merck spol. s r.o.

CZ-CONCO-00025

MERCK spol. s r.o., Na Hřibenech II 1718/10, 140 00 Praha 4, tel: +420 272 084 211, www.merck.cz

Reference: 1. SPC Concor COR 2,5 mg, Concor COR 5 mg, Concor COR 10 mg.

MERCK

Úvod

Betablokátory jsou širokou skupinou léků, jejichž příznivý efekt na kardiovaskulární mortalitu a morbiditu byl prokázán řadou klinických studií. Betaadrenergní blokátory (betablokátory, BB) představují látky, které v organismu soutěží s přirozeně se vyskytujícími betaadrenergními agonisty o dostupná receptorová místa. Přínosný vliv těchto přípravků je dán jejich schopností způsobit kompetitivní inhibici účinků neuronálně uvolňovaných a cirkulujících katecholaminů na betaadrenoreceptory. Betablokátory blokují působení sympatického nervového systému, čímž snižují stres působící na srdce. Jejich objev umožnil významné zlepšení léčby širokého spektra srdečních a cévních onemocnění. Mají významný kardioprotektivní účinek a prokazatelně snižují kardiovaskulární nemocnost a úmrtnost.

Léčiva ze skupiny betablokátorů se v celosvětové klinické praxi používají nejen k účelu, pro který byly původně vyvinuty, tj. k léčbě anginy pectoris a srdečních arytmií, ale jsou také účinnými léky u nemocných s hypertenzí, srdečním selháním, glaukomem, migrénou nebo úzkostí. Nedávné studie navíc naznačují, že by mohly být užitečné také při nemocech tak rozmanitých, jako je osteoporóza, nádorová onemocnění či malárie.

Z historického hlediska byly betablokátory významné také tím, že představovaly užitečný nástroj ve farmakologickém výzkumu. Na základě jejich studia byl výrazně podpořen vývoj takových konceptů, jako je selektivita receptorového podtypu, agonismus a inverzní agonismus nebo ligandem řízené specifické konformace receptoru s odlišnou aktivací signálních drah (koncepty „signalling bias“ a „biased agonist“).

1 Historie betablokátorů

Peter Kollár

Nobelovu cenu za fyziologii a lékařství za rok 1988 dostal, spolu s Gertrudou B. Elionovou a Georgem H. Hitchingsem, také skotský farmakolog Sir James Whyte Black za „objevy důležitých principů medikamentózní léčby“. Black významně přispěl k rozvoji farmakologie, jelikož prokázal, že nové lékové skupiny lze vyvinout aplikováním základních znalostí o receptorově řízených buněčných signalizačních systémech na klinické problémy. Významně přispěl k vývoji dvou nových tříd léků v době, kdy bylo k dispozici jen málo specifických léčebných postupů: betablokátorů pro kardiovaskulární onemocnění a H_2 antihistaminik (z nich nejznámější cimetidin), která slouží jako antacida pro terapii žaludečních a duodenálních vředů.

Objev betablokátorů byl motivován náhlou smrtí jeho otce (dlouhá léta trpěl anginou pectoris) při banální autonehodě na následky infarktu myokardu, když James Black studoval ještě na lékařské fakultě. Ve svém výzkumu se pak snažil „zastavit účinky adrenalinu na srdce“, a tím zmírnit bolest na hrudi při ischemické chorobě srdeční. Domníval se, že blokování účinků katecholaminů zabrání angině pectoris tím, že sníží pracovní zátěž. V 60. letech spolu s chemikem Johnem Stephensonem pracoval na modifikaci izopropylové skupiny na aminodusíku izoprenalinu a výsledkem byl objev prvního klinicky účinného betablokátoru – pronetalolu. Následně Black s kolegy vyvinul propranolol – syntetizovaný a klinicky testovaný betablokátor uvedený na trh roku 1965 pod názvem Inderal, který byl 10krát silnější a bez významných nežá-

doucích účinků. Propranolol je dodnes považován za prototyp antagonisty betaadrenoreceptoru.

Objev betablokátorů, jichž byla od té doby vyvinuta celá řada, se jeví jako jeden z nejdůležitějších přínosů na poli kardiovaskulární léčby za posledních 50 let. Je nutné zmínit i českou stopu: v roce 1966 byl patentován a v roce 1971 uveden na trh metipranol (Trimepranol), vyvinutý ve Výzkumném ústavu pro farmacii a biochemii (VÚFB) docentem MUDr. Václavem Trčkou, DrSc., jenž byl hojně používaný v prevenci kardiovaskulárních (KV) onemocnění v Československu a stal se jedním z mála tuzemských originálních léků, které se vyvážely i na Západ. Nyní se stále používá v očních kapkách ke snížení nitroočního tlaku u glaukomu.

Významný počet klinických studií s použitím mnoha různých sloučenin vedl k výraznému zlepšení léčby kardiovaskulárních onemocnění. Jelikož většina těchto studií však zkoumala účinky betablokátorů před zavedením moderních terapií, lze si oprávněně klást otázku, zda nepochybné výhody betablokátorů v terapii kardiovaskulárních nemocí mohou být stále přínosné u pacientů léčených v současnosti.

2 Farmakologie betablokátorů

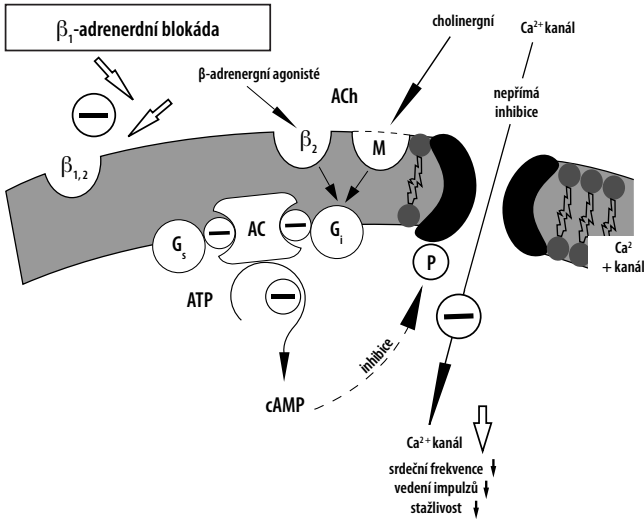
Peter Kollár

2.1 Mechanismus účinku betablokátorů

Betablokátory jsou tradičním pilířem kardiovaskulární farmakoterapie, v níž využíváme jejich bradykardizující, antiarytmický a antihypertenzní efekt. Jsou schopny snižovat metabolické nároky srdce, zlepšovat plnění levé komory a subendokardiální prokrvení myokardu. Z farmakologického hlediska je efekt betablokátorů dán tím, že kompetitivně inhibují účinky sympatické stimulace a sympatomimetik na betaadrenergických receptorech v kardiovaskulárním systému. Mechanismus účinku betablokátorů zahrnuje vícero biologických efektů, mezi něž patří zejména:

- snížení minutového srdečního výdeje,
- inhibice tvorby reninu,
- snížení aktivity centrálního sympatického tonu,
- snížení periferní sympatické aktivity,
- snížení žilního návratu a plazmatického objemu,
- změna citlivosti baroreceptorů,
- snížení uvolňování noradrenalinu,
- zvýšení uvolňování prostaglandinů,
- zvýšení produkce atriálního natriuretického peptidu (ANP),
- snížení presorické odpovědi na katecholaminy při námaze a stresu.

Většina léčebných účinků je dána blokádou β_1 receptorů („kardioselektivita“), naopak větší počet specifických vedlejších účinků je dán blokádou β_2 receptorů (obr. 1).



Obr. 1 Blokáda betareceptorů

(převzato z Vítovec J, Špinar J, Špinarová L, et al., 2017)

AC – adenylcykláza, Ach – acetylcholin, ATP – adenosintrifosfát, cAMP – cyklický adenosinmonofosfát, G_i – G protein inhibiční, G_s – G protein stimulační, M – muskarinové receptory, P – fosforylace, β_1 , β_2 – betareceptory

Beta₁ receptory se vyskytují postsynapticky zejména v srdci, dále v gastrointestinálním traktu a také v ledvinách (juxtaglomerulárních buňkách). Beta₂ receptory jsou umístěny postsynapticky především v bronchiálním traktu, cévách, děloze, pankreatu, játrech a také ve žlázách s vnitřní sekrecí (tab. 1). V tukové tkáni a myokardu se nacházejí rovněž beta₃ receptory. Je známo, že jejich aktivace zvyšuje lipolýzu v tukové tkáni. V myokardu syntéza NO spojená s beta₃ receptory stimuluje sodno-draselnou pumpu v srdečním myocytu a zvyšuje stažlivost myokardu.

Některé betablokátory jako ligandy vykazují tzv. „vnitřní sympatomimetickou aktivitu“ (intrinsic sympathomimetic activity, ISA), která představuje jejich schopnost do určité míry aktivovat betaadrenergní re-

Tab. 1 Organová distribuce a účinky aktivace některých adrenergických receptorů

Srdce	$\beta_1 > \beta_2$ • zdravé 75 : 25 • selhávající 60 : 40	zvýšení srdeční aktivity, vodivosti, excitability a kontraktility
Cévy	alfa	vazokonstrikce arterií a žil
	β_1	dilatace koronárních arterií
	β_2	dilatace většiny systémových arterií
Ledviny	β_1	sekrece reninu
Plíce	alfa	bronchokonstrikce
	$\beta_2 > \beta_1$	bronchodilatace
Kosterní svalstvo	β_2	třes stimulace Na/K pumpy (zvýšení kontraktility, hypokalemie)
Játra	β_2, α_1	glykogenolýza a glukoneogeneze
Pankreas (beta buňky)	β_2	sekrece inzulínu
Trombocyty	α_2, β	stimulace agregace
Tuková tkáň	β_3	lipolýza
Myokard	β_3	zvýšení stažlivosti

ceptory. Tyto látky mohou po navázání na betareceptor způsobit jeho strukturální změnu analogickou změně vyvolané agonisty, a proto také bývají označovány jako parciální agonisté (PAA). Vnitřní sympatomimetická aktivita některých přípravků vyplývá z podobnosti jejich molekulární struktury se strukturou sympatomimetik.

O farmakologických vlastnostech betablokátorů rozhoduje i jejich hydrofilita či lipofilita (viz níže) a také membránová stabilizační aktivita s chinidiovým nebo lokálním anestetickým účinkem (membrane stabilizing activity, MSA). Jedná se o stabilizující vliv určitých betablokátorů na akční potenciál srdečních

buněk, který je přítomen rovněž u blokátorů sodíkových kanálů patřících mezi antiarytmika. V neposlední řadě také musíme vzít v úvahu možný polymorfismus betareceptorů, a to jak β_1 , tak β_2 .

Z klinického hlediska patří mezi nejdůležitější farmakodynamické účinky betablokátorů zejména snížení srdečního výdeje v důsledku blokády srdečních β_1 receptorů s následným poklesem srdeční frekvence a snížením stažlivosti myokardu, což vede ke zmenšení nároků myokardu na kyslík. Pokles tepové frekvence závisí na výchozí sympatické aktivitě, proto je větší vstoje než vleže. Menší bradykardizující účinek je pozorován u betablokátorů s ISA. Snížení stažlivosti je patrné především u zdravého myokardu, kdežto u ischemického myokardu mohou betablokátory ejekční frakci i zlepšit (zvýšením exprese betareceptorů). Snížení minutového srdečního výdeje poklesem kontraktility a srdeční frekvence je více vyjádřeno na počátku léčby. Prodloužení diastoly při snížené srdeční frekvenci u ischemie myokardu a u srdečního selhání spolu se zlepšením prokrvení koronárních tepen (koronární prokrvení probíhá zejména v diastole) naopak ejekční frakci zvyšuje.

Periferní cévní rezistence se v prvních dnech terapie betablokátory zvyšuje a postupem času se obvykle vrací k výchozím hodnotám (tzv. respondenti). U nonrespondentů je však následný pokles periferní cévní rezistence jen částečný a nedosahuje výchozích hodnot. Vzestup periferní cévní rezistence není pozorován u betablokátorů se současnou alfa₁ blokádou, jako je např. karvedilol. V průběhu léčby betablokátory dochází k postupnému snížení plazmatické hladiny reninu, angiotenzinu II a aldosteronu (patrnější je to u kardioselektivních betablokátorů, méně u betablokátorů s ISA).

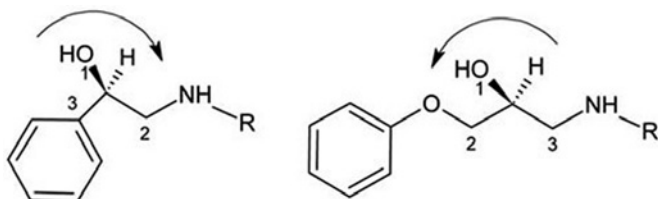
2.2 Fyzikálně-chemické vlastnosti betablokátorů

Z fyzikálně-chemického hlediska mají betablokátory určité společné strukturální vlastnosti, především izopropylovou skupinu na dusíku postranního řetězce. Na základě jejich chemické struktury lze tato léčiva klasifikovat jako arylaminoetanoly nebo aryloxyaminopropanoly (obr. 2).

Chemickou strukturou připomínají látky ze skupiny arylaminoetanolů účinného agonistu betaadrenergických receptorů izoprenalinu. Prvními syntetizovanými betablokátory byly strukturní analogy této molekuly, mezi další deriváty používané v klinické praxi patří vedle historicky prvního pronetalolu také například sotalol nebo labetalol.

Látky ze skupiny aryloxyaminopropanolů převyšují svou aktivitou předchozí arylaminoetanolové analogy až desetinásobně. Z terapeuticky používaných betablokátorů by mezi ně patřily například propranolol, betaxolol, esmolol, nadolol, timolol, karvedilol a jiné.

Betablokátory patří mezi první skupiny léků zkoumaných pro jejich chirální aspekty. Ve své struktuře obsahují jedno nebo několik stereogenních center, a jsou tak schopny otáčet rovinu polarizace lineárně polarizovaného světla buď doleva (–), nebo doprava (+). Ve starší literatuře se pro popis směru rotace polarizovaného světla můžeme setkat také s termíny *laevo*



Obr. 2 Struktura a stereochemie arylaminoetanolů (vlevo) a aryloxyaminopropanolů (vpravo) (převzato z Čižmáriková R, et al., 2019)

(l) a dextro (d). Hydroxylová skupina na alifatickém řetězci určuje optickou aktivitu molekuly (levotočivé formy jsou až 100krát účinnější než formy pravotočivé); ostatní části určují farmakodynamické a farmakokinetické odlišnosti jednotlivých betablokátorů (vnitřní sympatomimetickou aktivitu, selektivitu k receptorům β_1 , resp. β_2 apod.). Pro dosažení optimálního terapeutického účinku je nezbytné pochopení chirálních aspektů betablokátorů ve spojení s jejich farmakodynamickými a farmakokinetickými vlastnostmi.

2.3 Farmakokinetické vlastnosti betablokátorů

Pro správný výběr betablokátorů k léčbě je kromě selektivity jejich vazby na β_1 a β_2 receptory a jejich vztahu k ISA nutno znát i některé farmakokinetické vlastnosti, jakými jsou např. průnik hematoencefalickou bariérou do CNS, průnik do lipidové dvojvrstvy buněčných membrán, metabolismus v játrech nebo vylučování ledvinami. Farmakokinetické vlastnosti jednotlivých léčivých látek vyplývají především z jejich struktury a jsou výrazně odlišné; farmakokinetika navíc může být modifikována také zvolenou lékovou formou.

Rozdíl ve farmakokinetických parametrech může být naprosto zásadní, například biologický poločas eliminace kolísá od 10 minut až po 30 hodin (nízký u esmololu, vysoký u betaxololu, sotalolu, propranololu, pindololu, bisoprololu, nebivololu). Také hydrofilita či lipofilita betablokátorů se značně liší a ovlivňuje nejen jejich biologický účinek, ale také způsob a míru jejich vylučování z organismu. Hydrofilní látky jsou vylučovány pouze ledvinami, téměř nepronikají do CNS a málo se vážou na proteiny. Lipofilní betablokátor pak mají výrazný účinek prvního průchodu (first

Tab. 2 Farmakokinetické vlastnosti betablokátorů

Název léčiva	Biologická dostupnost (%)	Vazba na plazmatické bílkoviny (%)	Lipofilita	Účinek prvního průchodu	Biologický poločas eliminace (v hod.)	Vylučování
nadolol	30	30	nízká	0	12–24	ledviny
pindolol	90–95	40	vyšoká	+	3–4	ledviny, játra
propranolol	15–30	90	vyšoká	++	3–4	játra
sotalol	90–95	0	nízká	0	12	ledviny
timolol	60 (i lokálně podaný do oka)	10	vyšoká	+	4–5	ledviny, mateřské mléko (pozor! i lokálně podaný do oka)
acebutolol	40–50	15	nízká	++	3–4	ledviny (diacetolol), játra
atenolol	50–60	10	nízká	0	6–9	ledviny
bisoprolol	90	30	střední	0	9–12	ledviny, játra
betaxolol	70–90	50	střední	++	14–20	ledviny, játra
esmolol	nitrožilní	60	nízká	0	4–16 min	ledviny
landiolol	nitrožilní	10	nízká	0	2–15 min	ledviny

Tab. 2 Farmakokinetické vlastnosti betablokátorů (pokračování)

Název léčiva	Biologická dostupnost (%)	Vazba na plazmatické bílkoviny (%)	Lipofilita	Účinek prvého průchodu	Biologický poločas eliminace (v hod.)	Vylučování
metipranol	nyní jen jako oční kapky	15	střední	0	4–5	ledviny, játra
metoprolol	35–70	12	vysoká	++	3–4	játra
labetalol	10–85 (dle věku a stravy)	50–90	střední	++	3–4	játra
karvedilol	25	95–99	střední	++	7–10	játra
nebivolol	12 rychlí metabolizátoři 90 pomalí metabolizátoři	98	střední	+++	8–27	játra
celiprolol	30–70 (dle dávky a stravy)	25–30	nízká	0	5–8	ledviny, játra