

Farmakološka svojstva odabranih blokatora beta-adrenoreceptora

Vučić, Marin; Bach-Rojecky, Lidija

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2019, 75, 207 - 218**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:516533>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-22**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Farmakološka svojstva odabranih blokatora β -adrenoreceptora

MARIN VUČIĆ¹, LIDIJA BACH-ROJECKY²

¹Student 5. godine studija farmacije, Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet, A. Kovačića 1, 10000 Zagreb

²Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet,
Zavod za farmakologiju, Domagojeva 2, 10 000 Zagreb

Uvod

Blokatori β -adrenoreceptora (u daljnjem tekstu β -blokatori) skupina su lijekova koja se u današnjoj kliničkoj praksi široko koristi u različitim indikacijama, a njihovo uvođenje u farmakoterapiju počelo je zahvaljujući Sir Jamesu Blacku davne 1958. koji je problemu kardiovaskularnih bolesti prišao s novog stajališta. Naime, tadašnje liječenje angine pectoris temeljilo se isključivo na vazodilataciji i primjeni glicerol-trinitrata kao prolijeka koji oslobađa potentni vazodilatator dušikov(II)oksid, odnosno NO. Sir James Black uočio je da se u liječenju angine pectoris mogu koristiti lijekovi koji sprječavaju djelovanje noradrenalina i adrenalina preko β_1 receptora u srčanom mišiću. Nedugo prije toga, točnije 1957., istraživači američke tvrtke Eli Lilly sintetizirali su dikloroisoprotrenol kao lijek koji je trebao biti namijenjen terapiji astme. Ipak, previdjeli su njegove kardiovaskularne učinke kao i simpatomimetsku aktivnost. Radeći za *Imperial Chemical Industries* u Ujedinjenom Kraljevstvu, Sir James Black skupa sa svojim suradnicima 1960. prijavljuje patent za ICI 38174 ili pronetalol koji nije došao do kliničke primjene zbog loše podnošljivosti, koja se vezala uz veliku lipofilnost i lak prolazak krvno-moždane barijere, te zbog kancerogenosti uočene na životinjskim modelima. Ipak, 1963. sintetizirana je nova molekula, ICI 45520, odnosno propranolol, kojeg se s pravom smatra prvim »pravim« β -blokatorom, a koji je registriran 1965. u Ujedinjenom Kraljevstvu (1). Nakon toga, na tržište je stiglo više od dvadeset novih lijekova s istim osnovnim mehanizmom

djelovanja, ali povećanom selektivnošću prema β_1 receptorima i poboljšanim sigurnosnim profilom.

Danas je gotovo nezamisliva farmakoterapija različitih kardiovaskularnih bolesti (arterijska hipertenzija, ishemijske bolesti srca, kronično zatajenje srca sa smanjenom ejekcijskom frakcijom, srčane aritmije) bez blokatora β -adrenoreceptora. Međutim, njihova primjena korisna je i u različitim nekardiološkim stanjima (prevencija napadaja migrene, esencijalni tremor, hipertireoidizam, glaukom otvorenog kuta) (2).

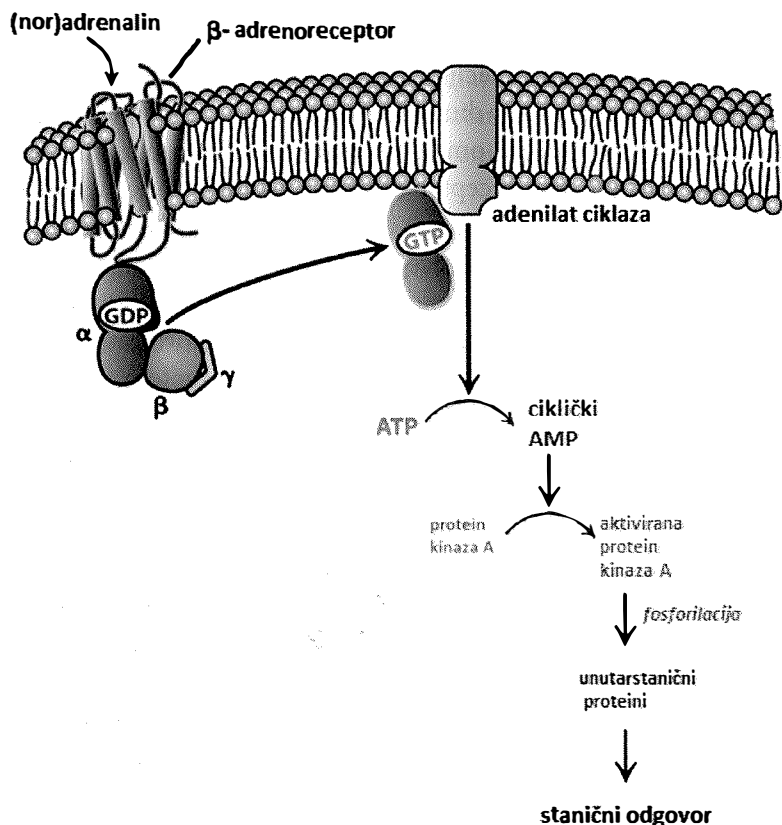
U ovom radu prikazat će se farmakološka svojstva lijekova koji su zadržali značajnu ulogu u kliničkoj primjeni, a to su: propranolol, sotalol, atenolol, bisoprolol, metoprolol, labetalol, karvedilol i nebivolol.

Fiziološka uloga β -adrenergičkih receptora

β -adrenoreceptori su proteinske molekule smještene u staničnoj membrani i pripadaju porodici monomernih receptora sa sedam transmembranskih uzvojnica (7TM receptors, engl. *seven transmembrane-helix-receptors*), a naziv zmijoliki (engl. *serpentine*) proizlazi iz sedam α -uzvojnica koje vijugavo prolaze kroz staničnu membranu 7 puta i nalikuju na zmiju. Endogeni ligandi (supstrati) ovih receptora su kateholamini noradrenalin (norepinefrin u anglosaksonskoj literaturi) i adrenalin (epinefrin u anglosaksonskoj literaturi). Sintetiziraju se u kromafinim stanicama srži nadbubrežne žlijezde ili u postganglijskim okončinama simpatičkog živčanog sustava od kuda se izlučuju u izvanstaničnu tekućinu, živčanu sinapsu ili izravno u sistemski krvotok. U ciljnim tkivima vežu se za membranski receptor, posljedično dovode do promjene njegove tercijarne ili kvaterne strukture, a novonastali kompleks ligand-receptor pokreće procese unutar stanice koji dovode do porasta koncentracije signalnih molekula, takozvanih drugih glasnika. Molekule drugih glasnika dalje djeluju na nizvodne molekule u stanici, uključujući ionske crpke, enzime, ali i transkripcijske aktivatore i represore, koji su onda odgovorni za prepisivanje jednih, a utišavanje drugih gena, ovisno o situaciji i potrebama organizma. Konačno, signal koji ostvaruje učinak u stanici mora se u nekom trenutku prekinuti kako bi stanica mogla reagirati na sljedeći podražaj (3).

Vezanje (nor)adrenalina na receptor ne uključuje stvaranje kovalentnih kemijskih veza, već se radi o kombinaciji ionskih interakcija između pozitivno nabijene amino skupine kateholamina i negativno nabijenih karboksilnih skupina unutar receptora, vodikovih veza između donora i akceptora vodikovog atoma, van der Waalsovih interakcija i hidrofobnih interakcija između lipofilnijih dijelova receptora i samog liganda. Nakon vezanja liganda dolazi do konformacijske

promjene receptora te nastali kompleks uzrokuje aktivaciju unutarstaničnog G-proteina, nazvanog tako jer veže nukleotide čija je dušična baza gvanin, a zbog toga se 7TM receptori zovu još i receptori spregnuti s G-proteinom (engl. *G-protein coupled receptors*, GPCR). G-protein je heterotrimer koji se sastoji od jedne α , jedne β i jedne γ podjedinice. Preko kovalentnih veza s masnim kiselinama, α i γ podjedinice sidre G-protein za membranu, a uz to, α podjedinica je odgovorna za vezanje nukleotida GDP-a (gvanozin-difosfat) koji se mijenja za GTP (gvanozin-trifosfat) nakon aktivacije receptora. Vezanjem GTP-a dolazi do konformacijske promjene G-proteina, odvajanja α -GTP podjedinice od ostatka G-proteina koja je sada dostupna za aktiviranje drugih molekula u signalnoj kaskadi (slika 1.). Sljedeći korak je aktivacija enzima adenilat-ciklaze, membranskog proteina sa 12 transmembranskih uzvojnica, čiji katalitički dio čine dvije



Slika 1. ► Prikaz slijeda zbivanja nakon aktivacije β -adrenoreceptora i prijenos signala u unutrašnjost stanice. Preuzeto i prilagođeno s www.oregonstate.edu

velike citosolne domene. Vežanjem α -GTP podjedinice stabilizira se katalitički aktivnija konformacija enzima koji onda cijepa ATP (adenozin-trifosfat) u cAMP (ciklički adenozin-3',5'-monofosfat). Nakon toga, cAMP se veže na dvije regulacijske podjedinice protein-kinaze A (PK-A) uslijed čega se oslobađaju dvije katalitičke podjedinice koje sudjeluju u nizu reakcija fosforilacije koje unutarstaničnu signalizaciju čine vrlo složenom, te još uvijek predmetom istraživanja. Naime, PK-A fosforilira serinske (Ser) i treoninske (Thr) ostatke u ciljnim proteinima i tako ih aktivira ili inaktivira, pri čemu su njene »mete« enzimi i transkripcijski aktivatori ili represori. Naravno da konačni učinak vezanja liganda na receptor ovisi o tkivu u kojem signalizacija počinje i o potrebama organizma u trenutku kada počinje (3). Osim poznavanja pokretanja i slijeda signalizacije, važno je pitanje i kako se signalizacija koju pokrene kateholamin kao prvi glasnik zaustavlja unutar stanice. I ovaj je proces strogo reguliran i odvija se na nekoliko načina. Prvo, α podjedinica G-proteina posjeduje GTP-aznu aktivnost što znači da ima sposobnost hidrolize GTP-a na GDP i P_i (fosfat), pri čemu ponovno nastali GDP mijenja konformaciju α podjedinice i smanjuje njen afinitet za adenilat-ciklazu, a povećava za $\beta\gamma$ dimer G-proteina, pri čemu opet nastaje neaktivni $\alpha\beta\gamma$ trimer s vezanim GDP-om (ovaj proces možemo nazvati recikliranjem G-proteina). Drugo, sam receptor može se inaktivirati na nekoliko načina: jedan je odvajanje liganda od receptora i promjena konformacije u neaktivno stanje, a drugi je povlačenje ligand-receptorskog kompleksa s membrane uslijed složenih procesa koji započinju fosforilacijom serinskih i treoninskih ostataka na karboksilnom kraju receptora, nakon čega se za fosforilirani receptor veže molekula β -arestina, što dovodi do internalizacije receptora u obliku klatrinom obloženih jažica (vezikula). Disocijacija liganda smanjuje afinitet arestina za receptor i olakšava defosforilaciju receptora fosfatazama na membrani endosoma. Konačni rezultat je u pravilu recikliranje receptora i njegova ponovna translokacija na staničnu membranu uz obnovu podražljivosti stanice. Ipak, kod ponavljane dugotrajne aktivacije receptora jakim agonistom kao što je lijek (ne više fiziološkim ligandom), ovaj proces završava razgradnjom receptora u lizosomima pa konačni učinak nije obnova osjetljivosti stanice već desenzitizacija, odnosno smanjenje osjetljivosti receptora (3).

β -adrenergičke receptore možemo podijeliti u 3 podskupine: β_1 , β_2 i β_3 . Ti su receptori različito raspoređeni po organizmu i preko njih autonomni živčani sustav, točnije njegov simpatički dio, precizno regulira mnoge za život važne fiziološke procese od kojih će neki biti spomenuti u daljnjem tekstu (4, 5).

β_1 receptori najznačajniji su u srčanom mišiću gdje čine do 75 % svih β -receptora te u bubrezima gdje posređuju u lučenju renina i aktivaciji renin-angiotenzin-

-aldosteronskog sustava (RAAS). Neke od važnih fizioloških posljedica aktivacije su: pozitivno inotropno, kronotropno i dromotropno djelovanje na srčani mišić, lučenje renina iz jukstaglomerularnih stanica u bubrezima i lipoliza u adipocitima.

β_2 receptori su značajno prisutni u glatkim mišićima crijeva, bronha, uterusa i stijenki krvnih žila, u jetri i β -stanicama Langerhansovih otočića gušterače, te u štitnoj i doštitnim žlijezdama. Najvažniji fiziološki učinci koji se odvijaju preko njih su: vazodilatacija, glikogenoliza, relaksacija glatkih mišića bronha, crijeva, uterusa te stijenke mokraćnog mjehura, lučenje paratireoidnog hormona i pretvorba tiroksina (T_4) u trijodtironin (T_3).

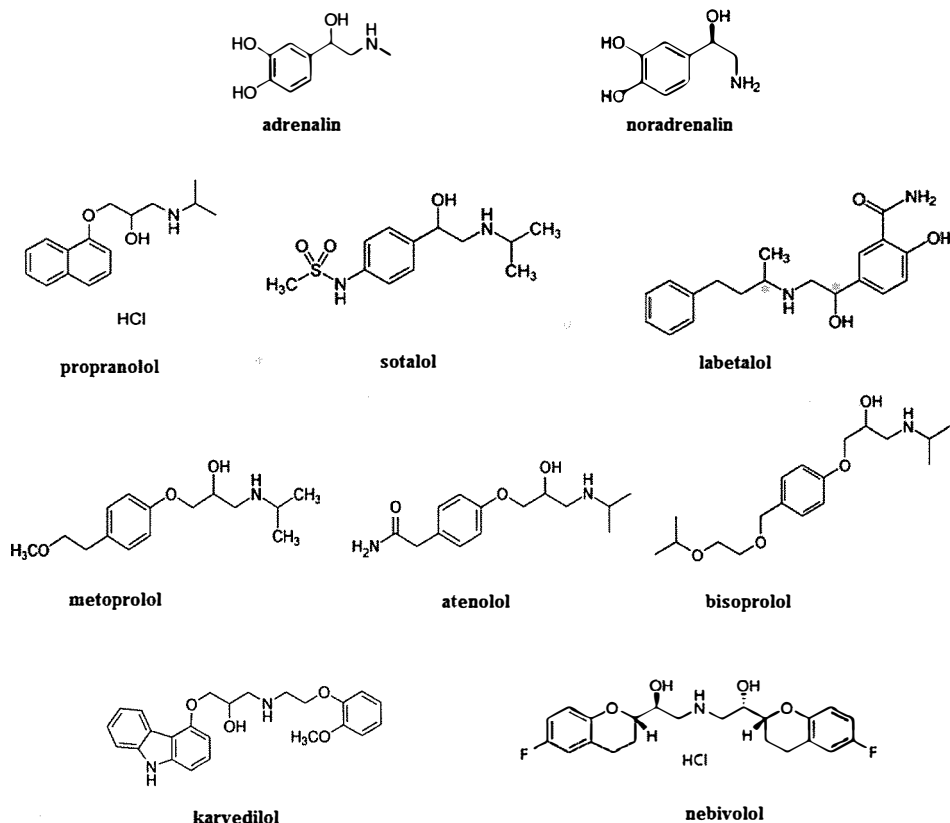
β_3 receptori najvažniji su u adipocitima gdje dovode do termogeneze zbog povećane β -oksidacije masnih kiselina (4, 5).

Kemijska struktura odabranih β -blokatora

Podloga za učinak lijeka je u njegovoj kemijskoj strukturi, kao i u fizikalno-kemijskim svojstvima koja iz nje proizlaze. Sama struktura određuje selektivnost lijeka za njegovu biološku metu, sposobnost prolaska fizioloških barijera u organizmu i nakupljanja u pojedinim tjelesnim odjeljcima, kao i jednostavnost izlučivanja iz organizma.

Endogeni ligandi navedenih receptora su kateholamini noradrenalin i adrenalin koji su neurotransmitori u živčanom sustavu, signalne molekule simpatičkog dijela autonomnog živčanog sustava te hormoni srži nadbubrežne žlijezde. Svi β -blokatori imaju dio strukture koja podsjeća na strukturu kateholamina (slika 2.), no ostatak molekule pridonosi jačem vezanju, selektivnosti samo za β -adrenoreceptore (noradrenalin i adrenalin djeluju i preko α -adrenoreceptora), intenzitetu biotransformacije te sposobnosti prolaska određenih barijera u tijelu, kao što su krvno-moždana barijera i placentarna barijera (6).

Molekule noradrenalina i adrenalina mogu se kemijskim reakcijama modificirati kako bi im se promijenila potentnost, otpornost na razgradnju enzimima katehol-O-metiltransferazom (COMT) ili monoaminoksidazom (MAO), potpuno ukinuo afinitet za receptore uz zadržan simpatomimetski učinak ili, kao u slučaju β -blokatora, omogućilo antagonističko djelovanje na receptor. Za antagonizam potrebno je produljiti alkilni lanac na dušikovom atomu i modificirati kateholske skupine na aromatskom prstenu (6). Detaljnijom analizom kemijskih struktura mogu se uočiti neke zakonitosti. Za početak, svi β -blokatori derivati su etanolamina te su metilenoksi skupinom (O-CH₂, eterska veza) povezani s aromatskim prstenom, a jedine iznimke od ovih 8 odabranih lijekova su sotalol i labetalol koji nemaju metilenoksi skupinu u strukturi već im je etanolaminski



Slika 2. ► Kemijska struktura odabranih beta blokatora.

Preuzeto s www.commonswikimedia.org, www.selleckchem.com i www.sigmaaldrich.com.

dio izravno povezan s aromatskim prstenom. Baš u tom dijelu molekule svi β -blokatori imaju asimetrični ugljikov atom, kiralni ili stereocentar, koji prema CIP (Cahn-Ingold-Prelog) pravilu može biti u R ili S apsolutnoj konfiguraciji. Ta razlika u konfiguraciji kod određenih predstavnika ove skupine uzrokuje kvantitativne i/ili kvalitativne razlike u djelovanju na receptore, a primjeri za to su nebivolol, sotalol i labetalol. Dodatno, labetalol ima dva, a nebivolol četiri stereocentra pa u njihovim slučajevima postoji 4, odnosno 16 diastereoizomera (2^n , n = broj stereocentara). Drugo, svi β -blokatori su sekundarni amini čija je amino skupina supstituirana lipofilnijim supstituentima od metilne skupine prisutne u adrenalinu (dok je noradrenalin primarni amin i još manje lipofilan spoj), što im omogućava čvršće vezanje za vezno mjesto na receptoru i lakši prolazak lipidnih barijera. Uglavnom je supstituent izopropilna skupina, no postoje i lipofilnije

skupine kao kod karvedilola i labetalola. S obzirom da se radi o aminima, imaju slaba bazična svojstva što znači da će se u plazmi lakše vezati za α_1 kiseli glikoprotein i natjecati se s drugim bazičnijim lijekovima za vezna mjesta na tom proteinu. Na temelju strukture mogu se pretpostaviti i najčešće reakcije biotransformacije. Jedna od najčešćih reakcija u metabolizmu lijekova je N-dealkilacija uz oslobađanje odgovarajućeg aldehida i amina. To je reakcija prve faze metabolizma ksenobiotika i katalizirana je porodicom CYP (citokrom P450) enzima te joj podliježu svi β -blokatori. Druga važna reakcija je glukuronidacija ili sulfatacija hidroksilne skupine etanolaminskog lanca, a spada u reakcije druge faze i kataliziraju je enzimi iz porodica UGT (5'-difosfo-glukuronozitransferaze) i sulfotransferaza (6, 7).

Farmakodinamička svojstva i učinci odabranih β -blokatora

Farmakodinamika u najužem smislu opisuje djelovanje lijeka u organizmu pri čemu je prvi korak farmakodinamskih procesa vezanje lijeka na biološku metu (koja ne mora nužno biti i terapijska meta), što pokreće slijed reakcija koji rezultira određenim biološkim učinkom. U najjednostavnijim slučajevima, samo vezanje lijeka na biološku metu dovodi do učinka, no u nekim složenijim slučajevima (pogotovo kad se radi o djelovanju lijeka na receptor) za konačni učinak odgovorne su izvršne molekule u stanici (6).

Kada lijek djeluje kao farmakološki antagonist za određeni receptor, to podrazumijeva vezanje na taj receptor, otežavanje ili sprječavanje vezanja endogenih liganada tog receptora ili drugih lijekova i ksenobiotika, te posljedično fiziološki učinak posredovan tim receptorom izostaje.

Reverzibilni kompetitivni antagonist receptora dijeli strukturnu sličnost s endogenim ligandom (agonistom), natječe se s njim za vezno mjesto na receptoru i tako onemogućava njegovo djelovanje na receptor i posljedične biološke učinke. U ovom slučaju povećanjem doze agonista može se nadvladati učinak antagonista (6).

Gotovo svi β -blokatori u kliničkoj praksi su reverzibilni kompetitivni antagonisti β -adrenoreceptora što znači da se natječu s endogenim kateholaminima za vezno mjesto na receptoru i svojim vezanjem sprječavaju unutarstaničnu signalizaciju jer sada kompleks lijek-receptor ne uspijeva aktivirati G-protein i povećati unutarstanične koncentracije cAMP-a. Ipak, neki β -blokatori pokazuju intrizičnu simpatomimetsku aktivnost, odnosno djeluju kao parcijalni agonisti β -adrenoreceptora. To ima za posljedicu agonističko djelovanje u tkivima gdje je koncentracija endogenih kateholamina niska, a antagonističko djelovanje u tkivima gdje je koncentracija endogenih kateholamina povišena. Primjer takvih

lijekova su oksprenolol, pinodolol, celiprolol, acebutolol, labetalol. Nadalje, β -blokatori razlikuju se u selektivnosti, odnosno u afinitetu prema β_1 i β_2 receptorima što ih čini više ili manje prikladnim lijekovima u nekim patofiziološkim stanjima, kao što su šećerna bolest tip 1 i tip 2, astma, kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB). U svim kardiovaskularnim indikacijama za β -blokatore, prednost bi trebalo dati β_1 selektivnom antagonistu, pogotovo ako su prisutna i gore navedena patofiziološka stanja, ali važno je napomenuti da se selektivnost gubi pri visokim dozama lijekova. Osim toga, lijekove novijih generacija kao što su neбиволol, karvedilol i labetalol, karakterizira dodatno svojstvo vazodilatacije (5, 9).

Sposobnost vazodilatacije posebno je zanimljiva kod neбиволola koji dolazi kao racemična smjesa D-(apsolutna konfiguracija je SRRR) i L-neбиволola (apsolutna konfiguracija je RSSS), pri čemu D-neбиволol ima 175 puta veći afinitet za β -adrenoreceptora pa je taj enantiomer zaslužan za antagonistički učinak. S druge strane, L-neбиволol je odgovoran za vazodilataciju ovisnu o NO (vazodilatacija je posljedica aktivacije endotelne NO-sintaze koja iz L-arginina generira NO, endogeni potentni vazodilatator) (10, 11).

Karvedilol uzrokuje vazodilataciju preko blokade α_1 -adrenoreceptora u glatkim mišićima stijenke krvnih žila, pri čemu se smanjuje periferni otpor, iako postoje istraživanja koja navode i vazodilataciju ovisnu o NO (11).

Labetalol postiže vazodilatacijski učinak blokadom α_1 -adrenoreceptora u glatkim mišićima stijenke krvnih žila, što dovodi do smanjenja perifernog otpora. Zanimljivo je da i ovdje postoje kvalitativne razlike u farmakološkim učincima ovisno o konfiguraciji na kiralnim ugljikovim atomima. Tako S,R-stereoizomer uzrokuje selektivnu blokadu α_1 -adrenoreceptora, dok je R,R-stereoizomer odgovoran za učinak na β -adrenoreceptore (12).

Rezultati dobiveni na eksperimentalnim životinjskim modelima, kao i velikim randomiziranim kontroliranim kliničkim istraživanjima izdvajaju neбиволol i karvedilol kao najkorisnije i najpodnošljivije β -blokatore u gotovo svim kliničkim indikacijama (5, 9, 10, 11).

Postoji još razlika u djelovanju na stabilizaciju stanične membrane s učinkom poput lokalnih anestetika. Sve navedene razlike prikazane su u tablici 1. (6).

Konačni učinci blokade β -adrenoreceptora su: sniženje arterijskog krvnog tlaka; sniženje intraokularnog tlaka zbog smanjenja stvaranja očne vodice; negativno inotropno, kronotropno i dromotropno djelovanje na srčani mišić, što dovodi do usporenog prijenosa električnog potencijala iz sinus-atrijskog čvora do ventrikula, bradikardije i smanjenja potrebe miokarda za kisikom; zatim smanjenje izlučivanja renina iz jukstaglomerularnih stanica u bubrezima; sprječavanje

Tablica 1. ► Usporedba nekih farmakodinamskih karakteristika odabranih β -blokatora

Lijek	Generacija	Selektivnost prema β_1 receptoru	Intrinzična simpato-mimetska aktivnost	Stabilizacija stanične membrane	Vazodilacijska svojstva
atenolol	druga	++	/	/	/
bisoprolol	druga	++	/	/	/
karvedilol	treća	/	/	++	+++
labetalol	treća	+	+	+	++
metoprolol	druga	++ *	/	+	/
nebivolol	treća	+++	/	/	+++
propranolol	prva	/	/	++	/
sotalol	prva	/	/	/	/

Objašnjenje: / nema učinka, + slab učinak, ++ jak učinak, +++ vrlo jak učinak

opuštanja glatkih mišića uterusa, bronha, crijeva zbog β_2 blokade; otežavanje vazodilatacije i povećanje perifernog otpora zbog blokade β_2 -adrenoreceptora u glatkih mišića krvnih žila; te metabolički i endokrini učinci zbog blokade β -adrenoreceptora u jetri i gušterači (8).

Štetni učinci ove skupine lijekova također su posljedica njihovog učinka na β -adrenoreceptore, ovisni su o dozi i o selektivnosti prema podtipu receptora i u pravilu su predvidljivi. Ipak, vjerojatnost nastanka pojedinih štetnih učinaka ovisi i o fizikalno-kemijskim svojstvima lijeka, prije svega lipofilnosti. Sažeto su prikazani u tablici 2. (13).

Detaljni mehanizmi uloge kateholamina i aktivacije β -adrenoreceptora u odabranim patofiziološkim stanjima, unutarstanične posljedice blokade β -receptora, kao i posljedični terapijski učinci prelaze okvire ovog rada.

Razlike u farmakokinetičkim svojstvima odabranih β -blokatora

Dok farmakodinamika opisuje načine na koje lijekovi mijenjaju fiziološke i patofiziološke procese u organizmu, farmakokinetika objašnjava sve procese koji se događaju s molekulama lijeka nakon što se unese u organizam. Kako bi ostvario učinak, lijek mora doći do ciljnih tkiva putem sistemskog krvotoka. Osnovna je pretpostavka farmakokinetike da je koncentracija lijeka u biološkom uzorku u dinamičkoj ravnoteži s koncentracijom lijeka u tkivima u koja se može raspodijeliti ovisno o fizikalno-kemijskim svojstvima. Stoga, postoji mnogo bolja korelacija između koncentracije lijeka u nekom biološkom uzorku (najčešće krvnoj

Tablica 2. ► Najvažniji štetni učinci β-blokatora i njihova učestalost

KVS	SŽS	GIT	Dišni sustav	Ostalo
Bradikardija +++	Poremećaji spavanja ++	Mučnina i povraćanje +++	Bronhospazam ++	Erektivna disfunkcija +
Hipotenzija +++	Noćne more ²	Flatulencija +++	Dispneja ++	Smanjenje libida+
AV-blok ++	Glavobolje i omaglice +++	Abdominalni bolovi +++	Alergijski rinitis +	Umor +++
Hladni udovi +++ (+ za nebivolol!)	Depresija ++	Dispepsija +++		Kožne reakcije +
Raynaudov fenomen +	Anksioznost +	Proljev +++		Reverzibilna alopecija +
Pogoršanje intermitentne klaudikacije (prolazna šepavost) +	Promjene raspoloženja +	Konstipacija +++		Pogoršanje psorijaze +
	Zbunjenost +	Suha usta +		
	Halucinacije +			
Prolazno pogoršanje zatajenja srca ¹				
Palpitacije ++				

Objašnjenje: KVS – kardiovaskularni sustav; SŽS – središnji živčani sustav; GIT – gastrointestinalni trakt

+++ često [≥ 1 % i < 10 %]; ++ manje često [≥ 0,1 % i < 1 %]; + rijetko [≥ 0,01 % i < 0,1 %]

¹ često kod kroničnog zatajenja srca sa smanjenom ejskijskom frakcijom; manje često kod arterijske hipertenzije i angine pectoris

² manje često kod lipofilnijih lijekova (propranolol, metoprolol, karvedilol), a rijetko kod hidrofilnijih lijekova (atenolol, sotalol)

plazmi) i njegovog biološkog učinka od odnosa doze lijeka i biološkog učinka, jer doza lijeka koja ulazi u sistemsku cirkulaciju i tako predstavlja koncentraciju lijeka u određenom volumenu krvi ovisi o brzini i opsegu zbijanja osnovnih farmakokinetičkih procesa. Farmakokinetika opisuje apsorpciju lijeka iz određenog tjelesnog odjeljka u krvotok, njegovu raspodjelu po tjelesnim odjeljcima, biotransformaciju djelovanjem metaboličkih enzima te eliminaciju iz organizma. Poznavanje farmakokinetičkih parametara svakog lijeka potrebno je za njegovo pravilno doziranje s ciljem postizanja željenih terapijskih koncentracija, ali i za optimalnu učestalost doziranja lijeka kako bi se spriječile prevelike oscilacije koncentracije u plazmi, odnosno kako bi se postigle koncentracije u rasponu od najmanje učinkovite do najmanje toksične (8, 14). Učestalost doziranja lijekova obrnuto je proporcionalna s adherencijom bolesnika što znači da jednodnevno doziranje, po mogućnosti neovisno o obroku ili dobu dana, osigurava najveći stupanj adherencije.

U daljnjem tekstu prikazat će se sličnosti i razlike u navedenim parametrima koji uz selektivnost prema podtipovima receptora čine neki lijek iz ove skupine prikladnijim od drugih u određenom patofiziološkom stanju. Primjerice, brzina i stupanj prolaska kroz fiziološke barijere, od one u gastrointestinalnom traktu do krvno-moždane barijere ovise o lipofilnosti lijekova. Tako se primjena lipofilnijih lijekova kao što su propranolol ili metoprolol povezuje s većom incidencijom neželjenih učinaka u središnjem živčanom sustavu, poput nesаницe, noćnih mora i poremećaja raspoloženja, u odnosu na hidrofilnije predstavnike kao što su atenolol i sotalol. Lijekovi s intenzivnim metabolizmom prvog prolaska u jetri dolaze u obliku estera kako bi se smanjila hepatska eliminacija pa je tako uobičajena primjena metoprolol-sukcinata ili tartarata te propranolol-hemisukcinata. Poznavanje enzima koji sudjeluju u biotransformaciji lijeka može pomoći u predviđanju interakcija s drugim lijekovima i ksenobiotičima budući da se β -blokaori rijetko koriste kao monoterapija (8). To je posebno važno kod nebitolola, metoprolola, propranolola i karvedilola, a potpuno nevažno kod atenolola i sotalola. Svi farmakokinetički podaci su prikazani tablično (tablica 3. i 4.) zbog bolje preglednosti i lakšeg uspoređivanja svojstava lijekova.

Tablica 3. ► Usporedba farmakokinetičkih parametara odabranih β -blokatora (13)

Lijek	Bioraspoloživost (%)	Vežanje za p.p. (%)	Metabolizam	$t_{1/2}$ (h)	Eliminacija
atenolol	40–50	3	zanemariv	6	renalna
bisoprolol	90	30	CYP3A4 (50 % doze, 50 % doze se izluči nepromijenjeno)	10–12	renalna i hepatska
karvedilol	25	98–99	R-enantiomer – CYP2D6 i CYP1A2 S-enantiomer – CYP2C9	6	dominantno preko žuči i fecesa
labetalol	25–30	50	glukuronidacija	6–8	renalna i hepatska
metoprolol	30–40	12	CYP2D6	3–4	renalna i hepatska
nebitolol	12–100	98	CYP2D6	10–50	renalna i hepatska
propranolol	25–36	90–95	CYP2D6, CYP1A2	3–6	renalna i hepatska
sotalol	75–90	0	glukuronidacija	15	renalna

Objašnjenje: p.p. – proteini plazme; CYP – porodica enzima citokrom P450

Tablica 4. ► Ostale karakteristike odabranih β -blokatora (13)

Lijek	Lipofilnost	Doza za p.o. primjenu (mg)	Učestalost doziranja i primjena uz obrok	Prilagodba doze
atenolol	+	25	1x, neovisno o obroku	kod klirensa <15 mL/min/1,73m ²
		50		
		100		
bisoprolol	+	1,25	1x ujutro, neovisno o obroku	samo kod teških jetrenih i bubrežnih oštećenja – kod klirensa <20 mL/min/1,73m ²
		2,5		
		5		
		10		
		3,125		
karvedilol	+++	6,25	1x, uz puno tekućine, neovisno o hrani	kod teških oštećenja jetre primjena je KI
		12,5		
		25		
		100		
labetalol	+	200	2x, uz obrok	kod oštećenja bubrega/jetre
		300		
		25		
metoprolol	++	50	1x ujutro, uz tekućinu, neovisno o hrani	NP
		100		
		200		
nebivolol	+++	2,5	1x, neovisno o obroku	kod težih oštećenja bubrega; KI primjena kod težih oštećenja jetre
		5		
		10		
propranolol	+++	40	2x, prije obroka	kod težih oštećenja jetre
sotalol	+	80	2x, bez hrane	produljiti interval doziranja ovisno o klirensu

Objašnjenje: 1x - primjena jednom na dan, 2x - primjena dvaput na dan s razmakom od 12 sati; p.o. - per os primjena; NP - nije potrebno; KI - kontraindicirano

Zaključak

█ Blokatori β -adrenoreceptora su lijekovi koji se već više od 50 godina primjenjuju u kliničkoj praksi. Svi opisani β -blokatori djeluju kao reverzibilni kompetitivni antagonisti β -adrenoreceptora za noradrenalin i adrenalin, pri čemu su neki potpuno neselektivni prema podtipu β -adrenoreceptora (propranolol, sotalol), dok su drugi β_1 selektivni antagonisti (atenolol, bisoprolol,

karvedilol, labetalol, metoprolol, nebivolol), sve dok se ne dosegnu visoke doze pri kojima se selektivnost gubi. Novija generacija lijekova ima dodatne mehanizme djelovanja koji pridonose njihovom farmakodinamskom profilu, poput dodatnog vazodilatacijskog učinka u slučaju nebivolola, labetalola i karvedilola. Isto tako, postoje razlike i u farmakokinetičkim svojstvima, a najvažnije su one u opsegu i načinu biotransformacije, načinu eliminacije, te sposobnosti prolaska krvno-moždane barijere. Iako među njima postoje nedvojbeno dokazane farmakodinamske i farmakokinetičke razlike, svojstva pojedinog β -blokatora često se neopravdano pripisuju svim predstavnicima ove velike skupine lijekova, najčešće u kontekstu nedovoljne učinkovitosti i/ili slabije podnošljivosti terapije (izraženih štetnih učinaka). To može dovesti do odabira neprikladnog lijeka s obzirom na karakteristike bolesnika i željene terapijske ishode, ali i straha od uvođenja bilo kojeg β -blokatora u terapiju zbog lošijih iskustava s pojedinim predstavnicima, u pravilu lijekovima bez dodatnih vazodilatacijskih svojstava.

4

2019

Pharmacological properties of selected beta blockers

M. Vučić, L. Bach-Rojecky

Abstract β -blockers are one of the oldest drugs that affect functions of the cardiovascular system and certainly one of the most commonly used drugs in general. The spectrum of their application is derived from cardiovascular diseases, most important of which are arterial hypertension, ischemic heart disease, chronic heart failure with reduced ejection fraction and cardiac arrhythmia, up to treatment and/or prevention of migraine headaches and tremors. Although their basic mechanism of action is antagonism (blockade) of β -adrenergic receptors, there are significant differences between them in additional pharmacodynamic effects (e.g., antagonism of α_1 -adrenoreceptors, induction of NO synthesis, intrinsic sympathomimetic activity), but also in lipophilicity and pharmacokinetic properties. Therefore, it is not justified to any drug in this group automatically attribute characteristic of a particular representative. For this reason, this article attempts to explain all significant differences between them, having to mind their importance in pharmacotherapy of cardiovascular diseases.

1. Galijns A. Innovation in Clinical Practice: The Dynamics of Medical Technology Development. Washington D.C.: National Academy of Science, 1991.
2. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 9ed. SAD: McGraw-Hill Education, 2014.
3. Berg JM, Tymoczko J, Stryer L. Biokemija. Zagreb: Školska knjiga, 2013.
4. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2012.
5. Wehland M, Grosse J, Simonsen U, Infanger M, Bauer J, Grimm D. The effects of newer beta-adrenoreceptor antagonists on vascular function in cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 2012; 10:378–90.
6. Brunton LL, Hilal-Dundan R, Knollmann BC. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York City, USA: McGraw Hill Education, 2018.
7. Rendić S, Medić-Šarić M. Metabolizam lijekova i odabranih ksenobiotika. Zagreb: Medicinska naklada, 2013.
8. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2011.
9. Gupta S, Wright HM. Nebivolol: A Highly Selective β_1 -Adrenergic Receptor Blocker That Causes Vasodilation by Increasing Nitric Oxide. *Cardiovasc Ther.* 2008; 26:189–202.
10. Kozlovski VI, Lomnicka M, Chlopicki S. Nebivolol and carvedilol induce NO-dependent coronary vasodilatation that is unlikely to be mediated by extracellular ATP in the isolated guinea pig heart. *Pharmacol Rep.* 2006; 58:103–110.
11. Nishioka K, Nakagawa K, Umemura T et al. Carvedilol improves endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with dilated cardiomyopathy. *Heart.* 2007; 93:247–248.
12. Zorc B. Farmaceutska kemija-odabrana poglavlja. Zagreb: Farmaceutsko-biokemijski fakultet, 2001.
13. HALMED Baza lijekova. Sažeci opisa svojstava lijekova. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/> Datumi pristupa: 14.3.2018. i 20.3.2018.
14. Jalšenjak I, Jalšenjak V, Filipović-Grčić J. Farmaceutika. Zagreb: Školska knjiga, 1998.
Primljeno 4. prosinca 2018.