UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Flávia Garcez da Silva

Influência do *Diabetes mellitus* e da insuficiência renal crônica em
tratamento dialítico na farmacocinética e farmacodinâmica do
carvedilol em pacientes hipertensos

Ribeirão Preto
2008

RESUMO

SILVA, F. G. **Influência do *Diabetes mellitus* e da insuficiência renal crônica em tratamento dialítico na farmacocinética e farmacodinâmica do carvedilol em pacientes hipertensos.** 2008. Tese de Doutorado- Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo.

O carvedilol é um fármaco utilizado na terapêutica da hipertensão e da insuficiência cardíaca congestiva. É disponível para uso clínico como racemato e seus enantiômeros apresentam atividade semelhante sobre os receptores α_1 -adrenérgicos, sendo que o enantiômero S(-) é mais ativo como antagonista dos receptores β adrenérgicos. O presente estudo visa investigar a influência do *Diabetes mellitus* (DM) tipo 2 e da insuficiência renal crônica (IRC) em pacientes em diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC) na farmacocinética enantiosseletiva e na farmacodinâmica do carvedilol em pacientes hipertensos. Os pacientes hipertensos investigados divididos nos grupos controle (n=8), DM tipo 2 (n=8) e IRC em DPAC (n=6) receberam dose única p.o. de 25 mg de carvedilol racêmico. Os enantiômeros do carvedilol e metabólitos 4-hidroxifenil e O-desmetilcarvedilol foram analisados no sistema LC-MS/MS empregando coluna quiral e fase móvel constituída por mistura de metanol: ácido acético: dietilamina. O método foi linear no intervalo de concentrações de 0,1-100 ng de cada enantiômero do carvedilol/mL de líquido de diálise, 0,2-200 ng de cada enantiômero do carvedilol/mL de plasma, 2,5-2500 ng de cada enantiômero do carvedilol, 4-hidroxifenil e O-desmetilcarvedilol/mL de urina. Os parâmetros farmacocinéticos foram calculados empregando o programa WinNonlin. O teste de Wilcoxon foi usado para avaliar as razões enantioméricas dentro dos grupos e o teste de Mann-Whitney foi utilizado para avaliar as diferenças dos parâmetros farmacocinéticos entre os grupos. Na investigação do fenótipo oxidativo tipo metoprolol todos os pacientes incluídos no estudo foram fenotipados como metabolizadores extensivos. Os pacientes investigados com DM tipo 2 comparados com o grupo controle não apresentaram alterações na farmacocinética e farmacodinâmica (PK-PD) do carvedilol. Os pacientes com IRC em DPAC apresentaram valores de *clearance* (CL/F) dos enantiômeros R-(+) - e S(-)-carvedilol de 25,17 e 27,89 L/h, respectivamente, sendo significativamente inferiores aos obtidos para os pacientes do grupo controle (76,76 e 142,0 L/h). As razões de AUC_{R/S} foram de 2,27 para os pacientes do grupo controle e de 0,97 para os pacientes com IRC em DPAC. Os pacientes com IRC em DPAC não mostraram enantiosseletividade na farmacocinética do carvedilol em razão do acúmulo plasmático preferencial do enantiômero com atividade β -bloqueadora S(-)-carvedilol.

Palavras chave: carvedilol, enantiômeros, farmacocinética, farmacodinâmica, *Diabetes mellitus*, insuficiência renal crônica, diálise peritoneal ambulatorial contínua.

1. INTRODUÇÃO

A existência de um centro quiral na estrutura química resulta na formação de dois enantiômeros. Os enantiômeros são caracterizados por diferentes orientações espaciais e podem manifestar diferentes efeitos farmacológicos em razão das exigências conformacionais implícitas no processo de ligação dos fármacos a receptores específicos (RODEN, 1994).

A identificação de fatores responsáveis pelas concentrações plasmáticas com razões enantioméricas diferentes da unidade, contribui na definição das origens de variabilidade individual na resposta aos fármacos empregados na terapêutica. Os fatores genéticos e a interação de fármacos são reconhecidos como preponderantes. Por outro lado, a influência de doenças é ainda muito pouco investigada (DUCHARME; FERNANDEZ; GIMENEZ, 1996; KROEMER; FROMM; EICHELBAUM, 1996; RODEN, 1994; SOWERS, 2003).

Certas patologias acarretam alterações nos processos farmacocinéticos enantiosseletivos e essas alterações se devem principalmente a modificações nas concentrações de proteínas, alterações na atividade de enzimas responsáveis pelo metabolismo de fármacos e alterações da função renal, hepática entre outras. A atividade enzimática e a expressão de genes do Citocromo P₄₅₀ (CYP) podem ser profundamente alteradas por doenças, entretanto essas alterações podem ser enzima seletiva e a seletividade variar dependendo da doença (CHENG; MORGAN, 2001).

O *Diabetes mellitus* (DM) é uma doença multifatorial decorrente da falta

de insulina e/ou da incapacidade da insulina de exercer adequadamente seus efeitos. A classificação do DM pode ser observada na Tabela 1.

Tabela 1. Classificação do *Diabetes mellitus* (CONSENSO BRASILEIRO SOBRE DIABETES, 2002).

Tipo 1: Destruição da célula beta geralmente ocasionando deficiência absoluta de insulina, de natureza auto-imune ou idiopática.
Tipo 2: Varia de predominância de resistência insulínica com relativa deficiência de insulina a um defeito predominantemente secretório, com ou sem resistência insulínica.
Outros tipos específicos: <ul style="list-style-type: none">- Defeitos genéticos funcionais da célula beta;- Defeitos genéticos na ação da insulina- Doenças do pâncreas exócrino;- Endocrinopatias;- Induzidos por fármacos e agentes químicos;- Infecções;- Formas incomuns de diabetes imuno-mediado;- Outras síndromes genéticas geralmente associadas ao diabetes.
Diabetes gestacional

O DM caracteriza-se por hiperglicemia crônica, freqüentemente acompanhada de dislipidemia, hipertensão arterial e disfunção endotelial. As conseqüências do DM a longo prazo decorrem de alterações micro e macrovasculares que levam a disfunção, dano ou falência de vários órgãos. As complicações crônicas incluem a nefropatia, com possível evolução para insuficiência renal, a retinopatia, com a possibilidade de cegueira e/ou

neuropatia, com risco de úlceras nos pés, amputações, artropatia de Charcot e manifestações de disfunção autonômica, incluindo disfunção sexual. Pessoas com diabetes apresentam risco maior de doença vascular aterosclerótica, como doença coronariana, doença arterial periférica e doença vascular cerebral. Os sintomas decorrentes de hiperglicemia acentuada incluem perda inexplicada de peso, poliúria, polidipsia, algumas vezes polifagia e infecções. Mesmo em indivíduos assintomáticos poderá haver hiperglicemia discreta, porém em grau suficiente para causar alterações funcionais ou morfológicas por um longo período antes que o diagnóstico seja estabelecido (CONSENSO BRASILEIRO SOBRE DIABETES, 2002; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2008).

A Hipertensão Arterial (HA) é cerca de duas vezes mais freqüente entre os indivíduos diabéticos quando em comparação com a população geral (HYPERTENSION IN DIABETES STUDY GROUP, 1993). Estão amplamente comprovados os benefícios do tratamento anti-hipertensivo, reduzindo a incidência e a mortalidade por doença cardiovascular na população diabética (UKPDS, 1998). A HA tem particularidades quando presente em um ou outro tipo de DM. No tipo 2, a HA faz parte do espectro da síndrome metabólica, estando presente em cerca de 50% dos pacientes no momento do diagnóstico do DM. Já no DM do tipo 1, a HA manifesta-se tardiamente, associando-se ao aparecimento da microalbuminúria e torna-se mais intensa e freqüente à medida que progride para as fases de macroproteinúria e diminuição da função renal. (CONSENSO BRASILEIRO SOBRE DIABETES, 2002).

Estudos clínicos e experimentais vêm demonstrando que o DM pode

alterar a disposição cinética e o metabolismo de fármacos em uso na clínica, como alterações de diversas enzimas, dentre as quais do sistema citocromo P₄₅₀ (CYP) provocando modificações diferenciadas na expressão de suas isoformas (NEUGEBAUER et al., 1987).

O DM experimental induzido em ratos tende a suprimir a expressão do CYP1A2, CYP2C11, CYP2C13 e CYP3A2 e a induzir a expressão do CYP2A1, CYP2B1, CYP2C12, CYP4A1 e CYP2E1 (SCHENKMAN, 1991; IBER et al., 2001).

Zysset e Sommer (1986), relatam a influência do diabetes experimental induzido em ratos por estreptozotocina no metabolismo da C-aminopirina. Os autores observaram alterações na concentração de CO₂ exalado com redução de 18% nos machos e aumento de 19% nas fêmeas.

Xiaotao e Hall (1995), observaram enantioseletividade no metabolismo do fenoprofeno em ratos diabéticos com relatos de aumento da constante de velocidade de formação do metabólito ibuprofenila-coenzima A com conseqüente aumento da fração de inversão do enantiômero S ao correspondente R. Ermami, Pasuto e Jamali (1998), relatam que o diabetes experimental induzido em ratos aumenta o *clearance* renal e não renal de ambos os enantiômeros da hidroxicloroquina. Matzke et al. (2000), reportam que o metabolismo da antipirina é induzido em pacientes portadores de DM tipo 1, sugerindo aumento na atividade do CYP1A2. Hannon-Fletcher et al. (2001), reportam que a expressão do CYP2E1 é elevada em pacientes portadores de DM tipo 1.

Shimojo (1994), relata que o aumento da atividade dos CYPs 2A1, 2C6,

2C7, 3A2 e 4A3 em microsossomos hepáticos de ratos tratados com estreptozotocina retorna aos níveis normais após o tratamento com insulina. Este fato foi anteriormente relatado por outros autores como Barnett, Flatt e Ionnides (1990). Sidhu e Omiecinski (1999), também relatam reversão da indução das isoformas CYP2B1 e CYP2B2 em cultura de hepatócitos de ratos Wistar tratados com fenobarbital e posteriormente com insulina.

Estudos clínicos e experimentais do nosso grupo de pesquisa têm mostrado que o DM altera o metabolismo enantiosseletivo dos fármacos quirais disponíveis na clínica como misturas racêmicas. Rocha, Coelho e Lanchote (2002), investigaram a estereosseletividade na farmacocinética da fluvastatina em ratos com diabetes experimental induzida por estreptozotocina. Os autores relatam redução na razão $AUC_{(-)}/AUC_{(+)}$ em razão do aumento no *clearance* do enantiômero (-)-(3S,5R)-fluvastatina nos animais diabéticos. Marques et al. (2002), investigaram a enantiosseletividade na disposição cinética da nisoldipina em pacientes hipertensos portadores de DM tipo 2 e empregaram a lidocaína como fármaco marcador do CYP3A4. Os dados obtidos sugerem que o diabetes inibe o CYP3A4 com conseqüente redução no *clearance* de ambos os enantiômeros. Poggi et al. (2004), também relatam aumento no metabolismo do fenoprofeno em ratos com DM experimental induzido por estreptozotocina com sugestão de aumento unidirecional na velocidade de inversão quiral do enantiômero R ao eutômero S-fenoprofeno.

A maioria dos pacientes com insuficiência renal é hipertensa. Há claras evidências de que a hipertensão arterial constitui um importante fator de risco

na progressão da doença renal (BARNETT; FLATT; IONNIDES, 1990, MATZKE et al., 2000).

Em estudo recente com pacientes crônicos de hemodiálise nos Estados Unidos, Agarwal et al. (2003), reportaram que a hipertensão tem prevalência de 72% nesses pacientes e está associada a um índice de mortalidade anual de 23%.

Os pacientes com a função renal reduzida podem apresentar respostas inesperadas a doses terapêuticas de muitos fármacos. Esta resposta é normalmente resultante de alterações na distribuição, metabolismo ou excreção renal. A principal alteração farmacocinética na insuficiência renal é certamente a redução na excreção renal, com observação de redução do *clearance* renal e acúmulo plasmático principalmente de fármacos com alta fração eliminada (F_{el}) na urina sob forma inalterada. Há um aumento no volume de distribuição dos fármacos hidrofílicos devido à retenção de líquidos. Um fator de grande importância na determinação do volume de distribuição é a ligação às proteínas plasmáticas, que pode ser alterada principalmente para fármacos de caráter ácido. Ocorre uma redução na ligação à albumina devido à retenção de substâncias endógenas que competem pelo sítio de ligação. O metabolismo pode ser alterado nesta patologia, podendo estar induzido ou inibido. As reações de hidrólise e acetilação são amplamente reduzidas e a conjugação com o ácido glicurônico e sulfonato pode estar normal ou reduzida. As reações de oxidação podem ser afetadas de diferentes formas, podendo estar

reduzidas, normais ou até induzidas (ROSTAMI-HODJEGAN; KROEMER; TUCKER, 1999).

Em um trabalho de investigação de pacientes hipertensos com insuficiência renal crônica (IRC) leve a moderada foi mostrado aumento considerável nos *clearances* da antipirina e nifedipina por indução do CYP3A (LANCHOTE; PING; SANTOS, 1996).

Com a progressão da doença renal, a terapia renal substitutiva é oferecida ao paciente e consiste de diálise ou transplante renal. A grande maioria dos pacientes irá necessitar de tratamento dialítico, que pode ser dividido em duas modalidades principais: hemodiálise e diálise peritoneal.

A diálise peritoneal representa uma alternativa de tratamento para pacientes com IRC em estágio terminal, é tecnicamente simples e não exige profissionais altamente especializados para a sua realização. O implante de um catéter direto no peritônio com infusão e drenagem de fluidos pode contribuir na eliminação de fármacos, embora para a maioria dos medicamentos o *clearance* seja baixo (TAYLOR et al., 1996). As trocas das bolsas de diálise podem ser realizadas manualmente, um procedimento denominado de diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC). A diálise peritoneal automatizada (APD), também conhecida como diálise peritoneal cíclica contínua (CCPD) permite várias trocas do líquido através de uma máquina cicladora no período noturno, reduzindo a necessidade de realização de trocas durante o dia (ELLAN; WILKIE, 2007).

A diálise peritoneal não parece modificar as alterações desencadeadas pela IRC no metabolismo de fármacos. Recentemente, mostrou-se que hepatócitos de ratos incubados com soro de pacientes com insuficiência renal crônica grave, mas não com soro de indivíduos saudáveis, são capazes de modificar a expressão do CYP. Esse mesmo padrão de resposta é observado em pacientes submetidos à hemodiálise, sendo que o soro removido de pacientes transplantados se comporta de forma análoga a indivíduos sadios. Esses dados sugerem que o soro de pacientes urêmicos contém mediadores capazes de reduzir a expressão gênica do CYP hepático e que esses fatores persistem mesmo durante a terapia dialítica (MICHAUD et al., 2005).

Em adição à influência da IRC, a modalidade do tratamento dialítico pode agregar mais um fator de variabilidade nas propriedades farmacocinéticas de um determinado medicamento. O impacto da diálise dependerá da modalidade em uso pelo paciente (diálise peritoneal ou hemodiálise), do tamanho molecular do fármaco, da capacidade de ligação às proteínas plasmáticas e do volume de distribuição. De um modo geral, fármacos com peso molecular maior do que 1000 daltons, com volume de distribuição maior que 2 L/Kg e com alta ligação às proteínas plasmáticas sofrem pouca ou nenhuma influência do processo de diálise (BAUER, 2001).

A associação entre insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e IRC é extremamente comum. Em estudo populacional americano (NHANES III) a prevalência de ICC em pacientes com IRC, definidos pela presença de creatinina sérica acima de 1,7mg/dl, foi de 27,6%, comparada com 1,8% na

população com função renal normal. Esses dados mostram que pacientes portadores de IRC tem cerca de 15 vezes mais chance de desenvolverem ICC que pacientes com função renal normal (OBRADOR; PEREIRA; KAUSZ, 2002; SILVERBERG et al., 2004).

O cenário torna-se ainda mais dramático para os pacientes em tratamento dialítico, sendo que a prevalência reportada de ICC atinge valores entre 60-70%, considerando pacientes em início de tratamento dialítico (AVORN et al., 2002). Em cerca de 75% desses pacientes, a causa da ICC é a doença arterial coronariana, freqüentemente associada à HA, uma das condições em que o uso de β -bloqueadores é preconizado como agente hipotensor (SCHREIBER, 2003). Vale ressaltar a grande prevalência do uso dessa classe de anti-hipertensivos em pacientes em tratamento dialítico. De acordo com Agarwal et al. (2003), os β -bloqueadores correspondem a 39% da medicação empregada para o controle da hipertensão em pacientes crônicos de hemodiálise nos Estados Unidos. Em pacientes com função renal normal, há sólida evidência de que o tratamento com os β -bloqueadores como carvedilol, bisoprolol e metoprolol causam redução significativa da mortalidade cardiovascular em pacientes com ICC (JESSUP; BROZENA, 2003). Em pacientes com ICC e com IRC avançada as informações são mais restritas, mas apontam para o mesmo benefício. Neste contexto, Cice et al. (2003), avaliaram os efeitos do carvedilol na mortalidade e morbidade de 114 pacientes dialíticos com ICC sintomática (New York Heart Association - NYHA Classe II e III) e

constatarem uma redução de cerca de 30% de casos fatais nos pacientes que receberam carvedilol frente ao placebo.

O carvedilol, 1- (carbazol-4-iloxi) -3-[2-(o-metoxifenoxi) etil] -2-propranolol (figura 1), é um β -bloqueador não seletivo desprovido de atividade simpatomimética intrínseca, porém, com efeito antagonista para receptores α_1 - adrenérgicos. Seu mecanismo de ação hipotensor envolve produção de vasodilatação periférica, além dos clássicos efeitos descritos para o β -bloqueio adrenérgico, ou seja, redução da atividade de renina plasmática, bradicardia com redução do débito cardíaco e elevação da produção de prostaglandinas vasodilatadoras. O carvedilol é comercializado como racemato e seus enantiômeros apresentam atividade semelhante sobre os receptores α_1 - adrenérgicos, sendo que o enantiômero S-(-) é mais potente como antagonista dos receptores β adrenérgicos (GEHR; TENERO; BOYLE, 1999; MEHVAR; BROCKS, 2001).

Como os demais β -bloqueadores, o carvedilol é rapidamente absorvido no trato gastrointestinal, atingindo a concentração plasmática máxima em 1 a 2 horas. É um fármaco lipofílico com volume de distribuição de aproximadamente 2L.kg⁻¹. A ligação do carvedilol às proteínas plasmáticas, principalmente a albumina é de aproximadamente 98%, sendo maior para o enantiômero R-(+)-carvedilol (FUJIMAKI; MURAKOSHI; HAKUSUI, 1990). É extensivamente metabolizado pelo fígado, o que determina sua baixa biodisponibilidade oral (25 a 35%). A meia-vida de eliminação varia de 7 a 10 horas após administração oral (VON-MOLLENDORFF; REIFF; NEUGEBAUER,

1987). A eliminação é predominantemente biliar, somente 2% da dose é excretada pelos rins como fármaco inalterado. O *clearance* plasmático varia de 500 a 700 L.min⁻¹. O *clearance* do S-(-)-carvedilol é maior do que do R-(+)-carvedilol, contribuindo para a maior concentração plasmática desse último (GEHR; TENERO; BOYLE, 1999; ZHOU; WOOD, 1995).

O metabolismo do carvedilol é enantiosseletivo, sendo as concentrações plasmáticas do R-(+)-carvedilol aproximadamente três vezes maiores do que as concentrações plasmáticas do S-(-)-carvedilol. A biodisponibilidade oral do R-(+)-carvedilol é cerca de 2 vezes maior do que a do seu antípoda (30% para a forma R e 15% para a forma S), uma indicação de enantiosseletividade significativa no efeito de primeira passagem (GEHR; TENERO; BOYLE, 1999; NEUGEBAUER; NEUBERT, 1991). Os enantiômeros R-(+) e S-(-) são metabolizados nos microssomas hepáticos humanos a 4-hidroxifenil, 5-hidroxifenil e 8-hidroxifenilcarvedilol e a O-desmetil (ODMC) carvedilol (Fig.1). O enantiômero S-(-)-carvedilol é metabolizado mais rapidamente que o enantiômero R-(+), embora as mesmas isoformas do CYP estejam envolvidas em ambos os casos. O CYP2D6 é o principal responsável pela formação do 4-hidroxifenilcarvedilol e do 5-hidroxifenilcarvedilol, mas o CYP2E1, CYP2C9 e CYP3A4, também apresentam contribuição significativa (OLDHAM; CLARKE, 1997).

A produção do O-desmetilcarvedilol (ODMC) está claramente associada ao CYP2C9, embora existam evidências do envolvimento parcial do CYP2D6,

CYP1A2 e CYP2E1. O CYP1A2 é a principal enzima envolvida no metabolismo do carvedilol ao 8OHC (OLDHAM; CLARKE, 1997).

O metabolismo do carvedilol envolve um sistema enzimático complexo e a disposição de cada enantiômero depende da atividade das isoformas do CYP nos diferentes pacientes. As vias de metabolização não oxidativas de conjugação com o ácido glicurônico e sulfonato, já foram descritas e constituem também fatores determinantes na disposição cinética do carvedilol (NEUGEBAUER; NEUBERT, 1991; OLDHAM; CLARKE, 1997). Os metabólitos ODMC, 4-hidroxifenil e do 5-hidroxifenilcarvedilol foram identificados no homem e todos possuem atividade β -bloqueadora. Com base na potência relativa do efeito farmacológico e na concentração desses metabólitos no plasma, somente o 4-hidroxifenilcarvedilol parece contribuir significativamente com a atividade beta-bloqueadora do carvedilol (GEHR; TENERO; BOYLE, 1999). O metabólito ODMC apresenta uma pequena atividade β -bloqueadora e é encontrado no plasma em concentrações dez vezes menores do que o carvedilol (VON-MOLLENDORFF; REIFF; NEUGEBAUER, 1987).

Figura 1. Biotransformação do carvedilol; *centro quiral (OLDHAM; CLARKE, 1997).

As diferenças na farmacodinâmica e nas propriedades farmacocinéticas são decorrentes de fatores como via de administração, idade, sexo, estado patológico, enantiosseletividade e polimorfismo genético. Existe uma considerável variação genética no metabolismo dos fármacos (OLDHAM; CLARKE, 1997).

O CYP2D6 está envolvido no metabolismo do carvedilol. A frequência de metabolizadores lentos (PM) na população caucasiana é de 7%, com observação de alta frequência dos alelos CYP2D6*4 e CYP2D6*5. Como o *clearance* do S-(-)-carvedilol é maior do que o do R-(+)-carvedilol, devido a metabolização

estereosseletiva, em metabolizadores lentos de debrisoquina (fármaco marcador da atividade do CYP2D6) o *clearance* do R-(+)-carvedilol é ainda menor, podendo resultar em maiores concentrações plasmáticas deste enantiômero e em possível aumento do efeito β -bloqueador (MIZUTANI, 2003; RENSTSCH, 2002; SHAW, 2001; ZHOU; WOOD, 1995).

Cice et al. (2003), avaliaram os efeitos do carvedilol na mortalidade e morbidade de 114 pacientes dialíticos com cardiomiopatia e constataram um aumento médio de 2 anos na sobrevida desses pacientes. Gehr, Tenero e Boyle (1999), avaliaram a farmacocinética e a enantiosseletividade do carvedilol e de seus metabólitos, em pacientes com IRC, porém não ainda em hemodiálise. Os resultados indicam alterações modestas nos parâmetros farmacocinéticos e não apontam a necessidade de alterações de dose nesses estados patológicos. Masumura et al. (1992), investigaram a farmacocinética e a eficácia do carvedilol em pacientes com insuficiência renal e em hemodiálise. Segundo os autores, os resultados obtidos indicam que o carvedilol é um fármaco seguro e eficaz e ajustes de dose não são necessários nessas situações clínicas. Trata-se, porém de estudo não enantiosseletivo.

Vale ressaltar a grande prevalência do uso de β -bloqueadores em pacientes em tratamento dialítico. De acordo com Agarwal et al. (2003), essa classe de anti-hipertensivos corresponde a 39% da medicação empregada para o controle da hipertensão em pacientes crônicos de hemodiálise nos Estados Unidos. No presente estudo pretende-se avaliar a enantiosseletividade na disposição cinética e no metabolismo do carvedilol em pacientes hipertensos com IRC em

tratamento dialítico, diálise peritoneal ambulatorial contínua (DPAC), em pacientes hipertensos com função renal normal e em pacientes hipertensos com DM tipo 2. Propõe-se ainda a correlação desses dados com a farmacodinâmica do carvedilol avaliada em função das alterações na frequência cardíaca induzidas pelo *handgrip*.

2. CONCLUSÃO

- O método desenvolvido e validado para a análise dos enantiômeros do carvedilol em plasma e líquido de diálise apresenta limites de confiança compatíveis com a aplicação em estudos clínicos de administração de dose única do carvedilol racêmico;
- O método desenvolvido e validado para a análise dos enantiômeros dos carvedilol e dos metabólitos 4-hidroxifenilcarvedilol e O-desmetilcarvedilol em urina, com inclusão do procedimento de hidrólise enzimática, apresenta limites de confiança compatíveis com a aplicação em estudos clínicos de administração de dose única do carvedilol racêmico;
- O método desenvolvido e validado para a análise do metoprolol e α -hidroximetoprolol em plasma apresenta limites de confiança compatíveis com a aplicação em estudos clínicos de investigação do fenótipo oxidativo tipo metoprolol;
- Todos os pacientes incluídos na investigação foram fenotipados como metabolizadores extensivos do metoprolol;

- O *Diabetes mellitus* tipo 2 não altera a farmacocinética dos enantiômeros do carvedilol em pacientes hipertensos.
- O *Diabetes mellitus* tipo 2 não altera a farmacodinâmica (PK-PD) do carvedilol avaliada com base na alteração da frequência cardíaca induzida pelo *handgrip* em pacientes hipertensos.
- Os pacientes portadores de insuficiência renal crônica em diálise peritoneal ambulatorial contínua exibem maiores concentrações plasmáticas, menores valores de *clearance* aparente e prolongamento das meias-vidas de eliminação para ambos os enantiômeros do carvedilol, mas em maior extensão para o enantiômero com atividade β -bloqueadora S-(-)-carvedilol.
- Os pacientes portadores de insuficiência renal crônica em diálise peritoneal ambulatorial contínua mostram perda da enantiosseletividade na disposição cinética do carvedilol.

3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGARWAL, R.; NISSENSON, A. R.; BATLE, D.; COYNE, D.W.; TROUT, J.R.; WARNOCK, D. G. Prevalence, treatment and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. **Am. J. Med.**, New York, v.1155, p.291-297, 2003.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária: Resolução RE nº 899 de 29 de maio de 2003. **Diário Oficial**, 30 de maio de 2003.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of Diabetes mellitus. **Diabetes care**, New York, v.31, supplement 1, p.S55-S60, 2008.

AMIOKA, K.; KUZUYA, T.; KUSHIHARA, H.; EJIRI, M.; NITTA.; NABESHIMA, T. Carvedilol increases ciclosporin bioavailability by inhibiting P-glycoprotein-mediated transport. **J. Pharm. Pharmacol.**, London, v. 59, n.10 p. 1383-1387, 2007.

AVORN, J.; BOHN, R. L.; LEVY, E.; LEVIN, R.; OWEN, W. F.; WINKELMAYER, W. C.; GLYNN, R. J. Nephrologist care and mortality in patients with chronic renal insufficiency. **Arch. Intern. Med.**, Boston, v. 162, p. 2002-2006, 2002.

BAKRIS, G.L.; HART, P.; RITZ, E. Beta blockers in the management of chronic kidney disease. **Kidney Int.** New York, v.70, p. 1905-1913, 2006.

BANK, A.J.; KELLY, A.S.; THELEN, A.N.; KAISER, D.R.; CAMPOY-GONZALEZ, J.M. Effects of carvedilol versus metoprolol on endothelial function and oxidative stress in patients with type 2 *Diabetes mellitus*. **Am. J. Hypertens.**,

New York, v. 20, p. 777-783, 2007.

BARNET, C.R., FLATT, P. R., IONNIDES, C. Induction of hepatic microsomal P450 I and IIB proteins by hyperketonaemias. **Biochem. Pharmacol.**, Oxford, v.40, p. 393-7,1990.

BAUER, L. A. **Applied Clinical pharmacokinetics**. United States of America, McGraw-Hill, 2001.

BELL, D.S. Advantages of a Third-generation β -Blocker in Patients with *Diabetes mellitus*. **Am. J. Cardiol.**, New York, v. 93 (9A), p. 49B-52B, 2004.

BEHN, F.; MICHELS, S.; LÄER, S.; BLASCHKE, G. Separation of carvedilol enantiomers in very small volumes of human plasma by capillary electrophoresis with laser-induced fluorescence. **J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.**, Amsterdam, v. 755, p. 111-117, 2001.

BORALLI, V. B. Estereosseletividade no metabolismo do metoprolol: estudo experimental e investigação de pacientes hipertensos portadores de diabetes mellitus e voluntários sadios. 2006. 160f. Tese (Doutorado em Toxicologia) - Faculdade de Ciencias Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

CHENG, P. Y., MORGAN, E. T. Hepatic cytochrome P450 regulation in disease states. **Curr. Drug Metab.**, Hilversum, v. 2, n. 2, p. 165-183, 2001.

CICE, G.; FERRARA, L.; D'ANDREA, A.; D'ISA S.; DI BENEDETTO, A.; CITTADINI, A.; RUSSO, PE.; GOLINO, P.; CALABRO, R. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dialted cardiomyopathy. **J. Am. Coll. Cardiol.**, New York, v.41, p. 1438-1444, 2003.

CLOHS, L; McERLANE, K.M. Development of a capillary electrophoresis assay for the determination of carvedilol enantiomers in serum using cyclodextrins. **J. Pharm. Biomed. Anal**, v. 24, p. 545-554, 2001.

CLOHS, L; McERLANE, K.M. Comparision between capillary eletrophoresis and high-performance liquid chromatography for the stereoselective analysis of carvedilol in serum. **J. Pharm. Biomed. Anal**, Oxford, v. 31, p. 407-412, 2003.

DE MEY, C.; BREITHAUPT, K.; SCHLOOS, J.; NEUGEBAUER, G.; PALM, D.; BELZ, G.G. Dose-effect and pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of the β -adrenergic receptor blocking properties of various doses of carvedilol in healthy humans. **Clin. Pharmacolol. Ther.**, St Louis, v, 55, p. 329-337.

DUCHARME, J.; FERNANDEZ, C.; GIMENEZ, F. Critical issues in chiral drug analysis in biological fluids by high-performance liquid chromatography. **J. Chromatogr. B Biomed. Appl.**, Amsterdam, v. 686, p.65-75, 1996.

EKHOLM, E.M.K; ERKKOLA, R.U. Autonomic cardiovascular control in pregnancy. **Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.**, Amsterdam, v. 64, p. 29-36, 1996.

ELLAN, T.; WILKIE, M. Peritoneal dialysis. **Medicine**, Oxford, v. 35, p. 466-469, 2007.

EISENBERG, E. J.; PATTERSON, W. R.; KAHN, G. C. High-performance liquid chromatographic method for the simultaneous determination of the enantiomers of carvedilol and its O-desmethyl metabolite in human plasma after chiral derivatization. **J. Chromatogr.**, Amsterdam, v.493, p. 105-115, 1989.

ERMAMI, J., PASUTO, F. M., JAMALI, F. Effect of experimental *Diabetes mellitus* and arthrits on the pharmacokinetics of hydroxychloroquine enantiomers in rats. **Pharma. Res.**, New York, v. 15, n. 6, p. 897-903, 1998.

FARDOUN, R.Z. Carvedilol *versus* Cardioselective β -Blockers for the Treatment of Hypertension in Patients with Type 2 *Diabetes mellitus*. **Pharmacotherapy**, Boston, v, 26, p. 1491-1500, 2006.

FUJIMAKI, M.; MURAKOSHI, Y.; HAKUSUI, H. Assay and disposition of carvedilol enantiomers in humans and monkey: Evidence of stereoselective presystemic metabolism. **J. Pharm. Sci.**, Tokyo, v. 79, p. 568-572, 1990.

FUX, R.; MÖRIKE, K.; PRÖMER, A.M.T.; DELABAR, U.; SCHWAB, M.; SCHAEFFELER, E.; LORENZ, G.; GLEITER, C.H.; EICHELBAUM, M.; KIVISTÖ, K.T. Impact of CYP2D6 genotype on adverse effects during treatment with metoprolol: A prospective clinical study. **Clin. Pharmacol. Ther.**, New York, v. 78 (4), p. 378-87, 2005.

GABRIELSON, J., WEINER, D., 2000. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic

Data Analysis. Concepts and Applications, 3rd edition Apotekarsocieteten, Stockholm, Sweden.

GEHR, T.W.B.; TENERO, D.M.; BOYLE, D.A. The pharmacokinetics of carvedilol and its metabolites after single and multiple dose oral administration in patients with hypertension and renal insufficiency. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, Berlin, v.55, p. 269-277, 1999.

GODOY, A.L.P.C. Influência do diabetes experimental na disposição cinética e metabolismo estereosseletivo da mexiletina em ratos. 2006. 139f. Dissertação (Mestrado em Toxicologia) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

GUÉVIN, C.; MICHAUD, J.; NAUD, J.; LEBLOND, F.A.; PICHETTE, V. Down-regulation of hepatic cytochrome P450 in chronic renal failure: role of uremic mediators. **Br. J. Pharmacol.**, London, v. 137, p. 1039-1046, 2002.

HENDERSON, L.S.; TENERO, D., D.M.; BAIDOO, C.A.; CAMPINILE, A.M.; HARTER, A.H.H.; BOYLE, D. DANOFF, T.M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of controlled-release carvedilol and immediate carvedilol at steady state in patients with hypertension. **The Am. J. Cardiol.**, New York, v. 98, p. 17L-26L, 2006.

HANNON-FLETCHER, M.P.; O'KANE, M.J.; MOLES, K.W.; BARNETT, Y.A.; BARNETT, C. R. Lymphocyte cytochrome P450-CYP2E1 expression in human IDDM subjects. **Food Chem. Toxicol.**, Oxford, v. 39, p.125-32, 2001.

HYPERTENSION IN DIABETES STUDY GROUP. HDS 1: Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. **J. Hypertens.**, London, v. 11, p. 309-317, 1993.

IBER, R.; LI-MASTER, T.; CHEN, Q.; YU, S.; MORGAN, E. T. Regulation of hepatic cytochrome P450C11 via cAMP: implications for down regulation in diabetes, fasting and inflammation. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, Baltimore, v. 297, p. 174-180, 2001.

ISMAIL, R.; TEH, L.K. The relevance of CYP2D6 genetic polymorphism on chronic metoprolol therapy in cardiovascular patients. **J. Clin. Pharm. Ther.**, Oxford, v. 31, p. 99-109, 2006.

JESSUP, M.; BROZENA, S. Heart failure. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 348, p. 2007-2018, 2003.

KAMIYA, A.; MICHIKAMI, D.; FU, Q.; NIMI, Y.; IWASE, S.; MANO, T.; SUZUMURA, A. Static handgrip exercise modifies arterial baroreflex control of vascular sympathetic outflow in humans. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, Bethesda, v. 281. p. R1134-R1139, 2001.

KROMEMER, H.K., FROMM, M.F., EICHELBAUM, M. Stereoselectivity in drug metabolism and action: effects of enzyme inhibition and induction. **Ther. Drug Monit.**, Hagerstown, v.18, p. 388-92, 1996.

KRZEMINSKI, K.; NAZAR, K.; CYBULSKI, G.; MIKUSKI, T. Effect of adrenergic blockade on plasma adrenomedullin concentration during static in patients with heart failure. **Clin. Physiol. Funct Imaging.**, Oxford, v. 26, p. 328-334, 2006.

KUBO, T.; AZEVEDO, E. R.; NEWTON, G. E.; PARKER, J. D. FLORAS, J. S. Lack of evidence for peripheral alpha(1)- adrenoceptor blockade during long-term treatment of heart failure with carvedilol. **J. Am. Coll. Cardiol.**, New York, v. 38, p. 1463-1469, 2001.

LANCHOTE, V. L.; PING, W. C.; SANTOS, S. R. C. J. Influence of renal failure on cytochrome p450 activity in hypertensive patients using a “cocktail” of antipyrine and nifedipine. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, Berlin, v. 50, p. 83-89, 1996.

LEBLOND, F.A.; PETRUCCI, M.; DUBÉ, P.; BERNIER, G.; BONNARDEAUX, A.; PICHETTE, V. Downregulation of intestinal cytochrome p450 in chronic renal failure. **J. Am. Soc. Nephrol.**, Washington, v. 13 (6), p. 1579-85, 2002.

MARQUES, M.P.; COELHO, E.B.; SANTOS, N.A.G.; GELEILETE, T.J.M.; LANCHOTE, V.L. Dynamic and kinetic disposition of nisoldipine enantiomers in hypertensive patients presenting with type-2 diabetes melito. **Eur. J. Pharmacol.**, Amsterdam, v.58, p. 607-14, 2002.

MASUMURA, H.; MIKI, S.; KAIFU, Y.; KITAJIMA, W. ABE, Y. Pharmacokinetics and efficacy of carvedilol in hypertensive patients with chronic renal failure and hemodialysis patients. **J. Cardiovasc. Pharmacol.**, Hagerstown, v. 19, suppl.1, p. 102-107, 1992.

MATZKE, G.R.; FRYE, R.F.; EARLY, J.J.; STRAKA, R.J.; CARSON, S.W., Evaluation of the influence of diabetes melito on antipyrine metabolism and CYP1A2 and CYP2D6 activity. **Pharmacotherapy**, Boston, v.20, p.182-90, 2000.

MEDVEDOVICI,A.; ALBU, F.; GEORGITA, C. SORA, D.I.; GALAON, T.; UDRESCU, S.; DAVID,V. Achiral-chiral LC/LC-FLD coupling for determination of carvedilol in plasma samples for bioequivalence purposes. **J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci**, Amsterdam, v. 850, p. 327-335, 2006.

MEHVAR, R.; BROCKS, D.R. Stereospecific pharmacokinetics and pharmacodynamics of beta-adrenergic blockers in humans. **J. Pharmacol. Sci.**, Kyoto, v.4, p. 185-200, 2001.

MICHAUD, J., DUBE, P.; NAUD, J.; LEBLOND, F.A.; DESBIENS, K.; BONNARDEAUX, A.; PICHETTE, V. Effects of serum from patients with chronic renal failure on rat hepatic cytochrome P₄₅₀. **Br. J. Pharmacol.**, Quebec, v. 144, p. 1067-1077, 2005.

MIZUTANI, T. PM frequencies of major CYPs in Asians and Caucasians. **Drug. Metab. Rev.**, Philadelphia, v.35, p.99-106, 2003.

MOISES, E.C.D. Estudo farmacocinético e análise da distribuição transplacentária da lidocaína e seu metabólito na assistência anestésica via peridural de gestantes diabéticas gestacionais . 2008. 157p. Tese (Doutoradoem Ciências Médicas) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

MYUNG, S.W.; JO, C.H. Gas chromatograph-mass spectrometric method for the determination of carvedilol and its metabolites in human urine. **J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.**, Amsterdam, v. 822, p. 70-77, 2005.

NAUD, J.; MICHAUD, J.; CAROLINE, B.; DESBIENS, K.; LEBLOND, F.A.; MITCHELL, A.; JONESS, C.; BONNARDDEAUX, A.; PICHETTE, V. Down-regulation of intestinal drugs transports in chronic renal failure in rats. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, Bethesda, v. 320, p. 978-985, 2007.

NEUGEBAUER, G.; AKPAN, W.; VON MOLLENDORFF, E.; NEUBERT, P.; REIFF, K. Pharmacokinetics and disposition of carvedilol in humans. **J. Cardiovasc. Pharmacol.**, Hagerstown, v.10, p.85-88, 1987.

NEUGEBAUER, G.; AKPAN, W.; KAUFMANN,; REIFF, K. Stereoselective disposition of carvedilol in man after intravenous and oral administration of the racemic compound. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, Berlin, v. 38, p. 108-111, 1990.

NEUGEBAUER, G.; NEUBERT, P. Metabolism of carvedilol in man. **Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet.**, Geneva, v. 16, p.257-260, 1991.

OBRADOR, G. T.; PEREIRA, B. J.; KAUSZ, A. T. Chronic kidney disease in the United States: an underrecognized problem. **Semin. Nephrol.** Philadelphia, v. 22, p. 441-448, 2002.

OLDHAM, H.G.; CLARKE, S.E. *In vitro* identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of R (+) and S (-) carvedilol. **Drug. Metab. Dispos.**, Baltimore, v.25, p.970-982, 1997.

PACKER, M.; LUKAS, M.A.; TENERO, D.M.; CHARLOTTE, A.B.; MATH.M.; GREENBERG, B.H. Pharmacokinetic profile of controlled-release carvedilol in patients with left ventricular dysfunction associated with chronic heart failure or after myocardial infarction. **Am. J. Cardiol.**, Texas, v. 98, p.39L-45L, 2006.

PECCININI, R.G.; XIMENES, V.F.; CESARINO, E.J.; LANCHOTE, V.L. Stereoselective Analysis of carvedilol in human plasma and urine using HPLC after chiral derivatization. **Biopharm Drug Dispos.**, Chichester, v, 29, p. 280-288, 2008.

POGGI, J.C., BARISSA, G.R., DONADI, E.A., LANCHOTE, V.L., REIS, M.L.; Enantioselective kinetic disposition of fenoprofen in rats with experimental diabetes or adjuvant-induced arthritis. **Pharmacology**, Basel, v. 72, p. 85-91, 2004.

POGGI, J.C., BARISSA, G.R., DONADI, E.A., FOSS, M.C.; CUNHA, F.Q.; LANCHOTE, V.L.; REIS, M.L. Pharmacodynamics, Chiral Pharmacokinetics, and Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of Fenoprofen in Patients with Diabetes Mellitus. **J. Clin. Pharmacol.**, Thousand Oaks, v, 46, p. 1328-1336, 2006.

REGE, B.; KRIEG, R.; GAO, N.; SARKAR, M.A. Down-regulation of hepatic CYP3A in chronic renal insufficiency. **Pharm. Res.**, New York, v. 20.n. 10, p. 1600-1606, 2003.

RENSTSCH, K.M. The importance of stereoselective determination of drugs in the clinical laboratory. **J. Biochem. Biophys. Methods**, Amsterdam, v. 54, p. 1-9, 2002.

ROCHA, A; COELHO, E.B; LANCHOTE, V.L. Stereospecific disposition of fluvastatin in streptozotocin-induced diabetic rats. **Can. J. Pharmacology**, Ottawa, v. 80, p. 1071-1075, 2002.

RODEN, D.M. Mirror, mirror on the wall. Stereochemistry in therapeutics. **Circulation**, Hagerstown, v.89, p.2451-2453, 1994.

ROSTAMI-HODJEGAN, A.; KROEMER, H.K.; TUCKER, G. T.; *In vivo* indices of

enzyme activity: the effect of renal impairment on the assessment of CYP2D6 activity. **Pharmacogenetics.**, London, v.9, p. 277-286, 1999.

SAITO, M.; KAWANA, J.; OHNO, T.; KANEKO, M.; MIHARA, K.; HANADA, K.; SUGITA, R.; OKADA, N.; OOSATO, S.; NAGAYAMA, M.; SUMIYOSHI, T.; OGATA, H. Enantioselective and highly sensitive determination of carvedilol in human plasma and whole blood after administration of the racemate using normal-phase high-performance liquid chromatography. **J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.**, Amsterdam, v. 843, p. 73-77, 2006.

SCHENKMAN, J. B. Induction of diabetes and evolution of diabetes state on P₄₅₀ expression. **Methods Enzymol.**, New York, v.206, p. 325-333, 1991.

SCHREIBER, B. D. Congestive heart failure in patients with chronic kidney disease and on dialysis. **Am. J. Med. Sci.**, Philadelphia, V. 325, p. 179-193, 2003.

SEFER, S.; DEGORICIJA, V. About drug dialyzability. **Acta Clin. Croat.**, Zagreb, v. 42, p. 257-267, 2003.

SHAW, M.A. New insights into drug metabolism and toxicology report of a symposium on drug metabolism and toxicity held at the British Pharmacological Society Meeting in Cardiff, UK. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, Oxford, v. 51, p. 209-12, 2001.

SHIMOJO, N. Cytochrome P 450 changes in rats with streptozotocin - induced diabetes. **Int. J. Biochem.**, Oxford, v.26 p. 1261-1268, 1994.

SIDHU J. S, OMIECINSKI C.J. Insulin-mediated modulation of cytochrome P450 gene induction profiles in primary rat hepatocyte cultures. **J. Biochem. Mol. Toxicol.**, New York, v. 13, p. 1-9, 1999.

SILVERBERG, D.; WEXLER, D.; SCHWARTZ, D.; LAINA, A. The association between congestive heart failure and chronic renal disease. **Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.**, London, v. 13, p. 163-170, 2004.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Consenso **Brasileiro sobre Diabetes. Diagnóstico e Classificação do Diabetes melito e Tratamento do Diabetes melito Tipo 2**. Rio de Janeiro: Diagraphic, 2002. 72p.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA E SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. **IV Diretrizes Brasileira de Hipertensão Arterial**. São Paulo: BG Cultural, 2002.

SOHN, D.R.; KUSAKA, M. SHIN, S.G.; JANG, I.J.; CHIBA, K.; ISHIZAKI, T. Utility of a one-point (3-hours postdose) plasma metabolic ratio as a phenotyping test using metoprolol in two east asian populations. **Ther. Drug Monit.**, Hagerstown. v. 14 (3), p. 184-189, 1992.

SOWERS, J.R. Recommendations for especial populations: diabetes melito and the metabolic syndrome. **Am. J. Hypertens.**, New York, v.16, p. 41S-45S, 2003.

SPAHN, H.; HENKE, W.; LANGGUTH,; SCHLOOS, J.; MUTSCHLER, E. Measurement of carvedilol enantiomers in human plasma and urine using S-naproxen chloride for chiral derivatization. **Arch. Pharm.**, Weinheim, v. 323(8), p. 465-469, 1990.

STOSCHITZKY, G.K.; KOSHUCHCHAROVA, G.; LERCHER, P.; MAIER.; SAKOTNIK, A.; KLEIN, W.; LIEBMANN, P.M.; LINDNER, W. Stereoselective

effects of R- and (S)-carvedilol in humans. **Chitality**, New York, v. 13, p. 342-346, 2001.

TAYLOR, C.A.; ABDEL-RAHMAN, E.; ZIMMERMAN, S.W. JOHNSON, C.A. Clinical pharmacokinetics durin continous ambulatory peritoneal dialysis. **Clin. Pharmacokinet.**, Auckland, v.4, p. 293-308, 1996.

TENERO, D.; BOIKE, S.; BOYLE, D.; ILSO, B.; FESNIAK, H.F.; BROZENA, S.; JORKASKY, D. Steady-state phamacokinetics of carvedilol and its enantiomers in patients with congestive heart failure. **J. Clin. Pharmacol.**, Thousand Oaks, v. 40, p. 844-853, 2000.

TENERO, D.M.; HENDERSON, L.S.; CAMPANILE, M.A.; BAIDOO, C.A.; BOYLE, D. Development of Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model for Carvedilol to Predict β_1 -blockade in Patients with Congestive Heart Failure. **Am. J. Cardiol.**, New York, v. 98 (7A), p. 27-31, 2006.

UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. **B.M.J.** 1998; 317: 703-12, 1998.

VON-MOLLENDORFF, E.; REIFF, K.; NEUGEBAUER, G. Pharmacokinetics and bioavailability of carvedilol, a vasodilating beta-blocker. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, Berlin, v.33, p. 511-513, 1987.

WALCZAK, M.; SZAFARZ, M.; SZYMURA-OLEKSIA, J.; GROSZEK, G.; BEDNARSKI, M.; PILIPEK, B. Application of liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the analysis of new nonselective beta-adrenergic blocker 1-(1-H-indol-4-yloxy)-3-{{2-(2-methoxy phenoxy)ethylo}amino}propan-2-ol (2F109) in rat plasma. **Chirality**, New York, v. 19 (7), p. 536-541, 2007.

WANG, S.; CYRONAK, M.; YANG, E. Does a stable isotopically labeled internal standard always correct analyte response? A matrix effect study on a LC/MS/MS method for the determination of carvedilol enantiomers in human plasma. **J. Pharm. Biomed. Anal.**, Oxford, v. 43, p. 701-707, 2007.

XIAOTAO, Q.; HALL, S.D. Enantioselective effects of experimental diabetes melito on the metabolism of ibuprofen. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, Bethesda, v. 274, p. 1192-1198, 1995.

YANG, E.; WANG, J.K.; CYRONAK, M, J.; Stereoselective analysis of carvedilol in human plasma using HPLC/MS/MS after chiral derivatization. **J. Pharm. Biomed. Anal.**, Oxford, v. 36, p. 609-615, 2004.

ZHOU, H. H; WOOD, A. J. Stereoselective disposition of carvedilol is determined by CYP2D6. **Clin. Pharmacol. Ther.**, St. Louis, v. 57, p. 518-524, 1995.

ZYSSET,T.; SOMMER, L. Diabetes alters drug metabolism - in vivo studies in a streptozotocin-diabetic rat model. **Experientia**, Basel, v.42, p.560-562, 1986.