

Přehled současných moderních betablokátorů v léčbě kardiovaskulárních onemocnění

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC.
prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC.

Je podán přehled farmakologických vlastností betablokátorů, jejich rozdělení a hlavní indikace v léčbě kardiovaskulárních onemocnění.

Na závěr jsou zmíněny nežádoucí účinky a kontraindikace.

Klíčová slova: betablokátor, hypertenze, srdeční selhání, ICHS a arytmie.

Mechanismus účinku betablokátorů (BB)

Většina léčebných účinků je dána bloádou beta 1 receptorů („kardioselektivita“), naopak vyšší post specifických vedlejších účinků je dán bloádou beta 2 receptorů. Beta 1 receptory se vyskytují postsynapticky především v srdci, dále v gastrointestinálním traktu, v ledvinách a v tukových buňkách. Beta 2 receptory jsou umístěny postsynapticky především v bronchiálním traktu, cévách, děloze, pankreatu, játrech, a také ve žlázách s vnitřní sekrecí. Dnes už jsou také známy beta 3 receptory jednak v tukové tkáni, ale i v srdci, kde též ovlivňují stažlivost (1, 9, 18, 22).

Vnitřní sympatomimetická aktivita (ISA) některých preparátů vyplývá z podobnosti jejich molekulární struktury se strukturou sympatomimetik. Betablokátor s ISA mohou způsobit po navázání na beta receptor jeho strukturální změnu analogickou změnu vyvolanou agonisty, a proto jsou také někdy označovány jako parciální agonisté.

O farmakologických vlastnostech betablokátorů dále rozhoduje jejich lipofilita či hydrofilita a tzv. efekt stabilizace membrán s chinidinovým nebo lokálním anestetickým účinkem. Typickými lipofilními BB jsou carvedilol, metoprolol, betaxolol či timolol. U nich je dlouhá doba farmakodynamického účinku dána v první řadě pomalým vymýváním z tkání. Jedná se hlavně o afinitu (pevnost vazby) na receptor a lipofilita je důležitá pro průnik membránou. Což vysvětluje, proč i preparáty s krátkým poločasem v plazmě mají biologický účinek trvající 24 hodin. Další vlastnostmi lipofilních BB jsou snadný průnik do CNS s vlivem na zde lokalizované beta 1 receptory, s následným vlivem na centrální sympatickou aktivitu a větším antiarytmickým působením. Naopak hydrofilní BB (atenolol, sotalol) se

rychle odstraní z tkání, ale mají dlouhý poločas v plazmě, který je rozhodující pro dobu biologického účinku. Nepronikají do CNS a mají menší výskyt nespavosti či depresí. Ostatní BB (např. pindolol, bisoprolol) mají částečně lipofilní i hydrofilní charakter metabolismu.

V neposlední řadě také musíme vzít v úvahu polymorfismus betareceptorů, a to jak beta 1 tak i beta 2, který se více vyskytuje u afroamerické populace (18, 22, 27).

Mechanismus účinku betablokátorů zahrnuje více biologických efektů:

- 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 ANP,
- snížení presorické odpovědi na katecholaminy při námaze a stresu.

Rozdělení betablokátorů

Betablokátorů dělíme na selektivní a neselektivní, podle převažujícího účinku na beta 1 či beta 2 receptory. Podle vnitřní sympatomimetické aktivity (ISA – intrinsic sympathetic activity nebo PAA – partial agonist activity) dělíme beta blokátorů na látky, které tuto aktivitu mají a které ji nemají. Samostatně jsou někdy i uváděny betablokátor s vazodilatačními účinky (dual acting) (25).

INDIKACE BETABLOKÁTORŮ Hypertenze

Betablokátor patří k pěti základním lékovým skupinám, které byly Světovou zdravotnickou organizací označeny jako léky první volby hypertenze. Indikace a kontraindikace BB u hypertenze ukazuje tabulka 2 (ESH/ESC 2007).

Tabulka 1. Rozdělení a hlavní indikace BB

Rozdělení betablokátorů	
Neselektivní bez ISA	
metipranolol	krátkodobý, dnes málo užívaný u HT
sotalol	hlavně jako antiarytmikum
Neselektivní s ISA	
bopindolol	v léčbě HT mladších jedinců a sportovců
pindolol	stejně jako bopindolol
Selektivní bez ISA	
atenolol	hlavně u HT
betaxolol	v léčbě HT a AP
bisoprolol	hlavně v léčbě CHSS a po IM
esmolol	injekční jako antiarytmikum
metoprolol tartrát	dnes hlavně forma SR u HT, po IM, AP
metoprolol sukcinát	forma ZOK u CHSS
nebivolol	v léčbě CHSS
talinolol	sporadicky předepisován u HT
Selektivní s ISA	
acebutolol	v léčbě HT a AP
Selektivní se stimulací beta 2	
celiprolol	v léčbě HT a AP
Blokátory beta i alfa s vazodilatačním účinkem	
carvedilol	v léčbě CHSS
labetalol	není registrován v ČR

HT = hypertenze, AP = angina pectoris, IM = infarkt myokardu, CHSS = chronické srdeční selhání; SR = slow release; ZOK – zero order kinetics = kinetika nultého řádu

Tabulka 2. ESH/ESC doporučení 2007

Stavy podporující užití	angina pectoris, stavy po infarktu myokardu, srdeční selhání (BIS, CAR, MET ZOK, NEB) s titrací, těhotenství, tachyarytmie, glaukom
Relativní kontraindikace	CHOPN, ICHDK, bradykardie pod 50/min., metabolický sy., porušená glukózová tolerance, diabetes mellitus, sportovci a fyzicky aktivní osoby
Absolutní kontraindikace	astma bronchiale, AV blokády II. a III. stupně, akutní srdeční selhání

BIS = bisoprolol; CAR = carvedilol; MET ZOK = metoprolol ZOK; NEB = nebivolol; CHOPN = chronická obstrukční plicní nemoc; ICHDK = ischemická choroba dolních končetin

Tabulka 3. Vedlejší účinky betablokátorů

Klinické	Metabolické
únavnost	zvýšení glykemie
chladné končetiny	snížení inzulínové senzitivity
poruchy spánku	vzestup plazmatické koncentrace triglyceridů
deprese	vzestup plazmatické koncentrace LDL cholesterolu
krátký dech	snížení plazmatické koncentrace HDL cholesterolu
poruchy potence	zvýšení plazmatické koncentrace draslíku
poruchy A–V vedení	trombocytopenie
bradykardie	
závratě	
klaudikace	
parestézie	

Použití BB v léčbě hypertenze je dnes velmi diskutovanou otázkou, většina rozsáhlých metaanalýz ukázala, že léčba nekomplikované hypertenze BB (hlavně atenololem) není zcela bez rozporů, mortalita nepoklesla, a naopak je více nežádoucích metabolických účinků (4, 7, 23), což bylo pozorováno hlavně u nemocných s metabolickým syndromem, porušenou glukózovou tolerancí a u diabetiků. Zde není podávání BB není v monoterapii vhodné (2, 12, 19, 20, 21). Na druhé straně je však nutno dodat, že řada nemocných s hypertenzí má ICHS, srdeční selhání či má zvýšenou sympatickou aktivitu a zde naopak je podávání zvláště novějších BB (carvedilol, bisoprolol, metoprolol ZOK) zcela jasně indikované (5, 10).

Chronické srdeční selhání

Na základě výsledků multicentrických klinických studií se BB staly součástí standardní léčby chronického srdečního selhání (5, 8, 11, 24). Příznivě ovlivňují klinický stav nemocných, snižují nemocnost, a hlavně snižují riziko úmrtí o 34 %. Tento účinek BB je vysvětlován především snížením aktivity sympatoadrenálního systému, snížením srdeční frekvence, prodloužením diastolické periody a účinkem antiarytmickým. Léčba BB by měla být u těžšího srdečního selhání zahájena a vedena pod dohledem kardiologa. Zhruba asi u 25 %

nemocných totiž dochází v prvních týdnech k přechodnému hemodynamickému a symptomatickému zhoršení. Proto na základě dlouhodobého příznivého účinku a klinických, mortalitních studií jsou dnes indikovány pro léčbu srdečního selhání: **bisoprolol, carvedilol, retardovaný metoprolol ZOK a nebivolol** s postupnou titrací do max. tolerovaných dávek (6, 10, 15, 22, 26).

Ischemická choroba srdeční

Akutní infarkt myokardu

Mnohé studie jednoznačně prokázaly snížení výskytu náhlé smrti u akutního infarktu myokardu při léčbě BB, které jsou při stabilizovaném hemodynamickém stavu vždy indikované, s výjimkou absolutních kontraindikací. Podávání BB je základní léčbou v sekundární prevenci po IM a jejich nepodání je chybou v preskripci (2, 13, 14, 17, 18).

Angina pectoris

Antianginozní účinek BB je především v potlačení sympatoadrenergní aktivity, čímž dojde ke snížení tepové frekvence i srdeční stažlivosti. To obojí vede ke snížení spotřeby kyslíku ischemickým myokardem. K jejich účinku přispívá i současné snížení krevního tlaku. Při antianginozní terapii BB je využíván i jejich antiarytmický efekt (16, 25, 27).

Arytmie

Antiarytmický efekt BB je především v inhibici srdečních beta receptorů. Blokáda beta 1 postsynaptických receptorů potlačuje arytmogenní působení adrenalinu a noradrenalinu. Antiarytmický efekt BB tedy výrazně závisí na aktivaci sympatiků. BB ovlivňují jak tvorbu tak vedení vzruchu, a to především v sinusovém a síňokomorovém uzlu, kde snižují prostup vápníku přes membránu do buněk. Dlouhodobý účinek BB se projevuje snížením tepové frekvence, vznikem AV blokad různého stupně či prodloužením QT intervalu. Jsou také jednoznačně indikovány v prevenci náhlé smrti u akutního koronárního syndromu (22, 27).

Nežádoucí účinky, lékové interakce a kontraindikace

Nejčastější klinické a metabolické nežádoucí účinky BB ukazuje tabulka 3.

Kontraindikace: BB vyplývají z jejich nežádoucích účinků a jsou uvedeny v tabulce 2. Všechny typy BB (i selektivní) mohou vyvolat bronchospasmus, a proto jsou kontraindikovány u bronchiálního astmatu. U chronické obstrukční plicní nemoci můžeme výjimečně podávat kardioselektivní BB po předchozím spirometrickém vyšetření před a po aplikaci BB (2, 27).

Závěr

Betablokátor patří mezi účinné kardiovaskulární léky, které mají jednoznačná data ve snížení úmrtnosti u nemocných s kardiovaskulárním postižením. V indikaci nekomplikované hypertenze však jako léky první volby BB volíme jen výjimečně. Naopak u nemocných s chronickým srdečním selháním, po infarktu myokardu a závažných arytmiích jsou jasně indikovány, nepodáme je pouze v případě závažných kontraindikací.

Práce byla vypracována v rámci Výzkumného záměru MŠMT – MSM0021622402.

prof. MUDr. Jiří Vitovec, CSc., FESC.

I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
e-mail: jiri.vitovec@fnusa.cz

Literatura

- Antonová P. Betablokátor. Remedia 2003; 13: 125–130.
- Bangalore S, Messerli F, Kostis J, Pepine C. Cardiovascular protection using beta-blockers. A critical review of the evidence. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 563–572.
- Beevers DG. The end of beta blockers for uncomplicated hypertension? Lancet 2005; 366: 1510–1512.
- Bradley HA, Wiysonge CS, Volmink JA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. J Hypertens 2006; 24: 2131–2141.
- Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. Ann Intern Med 2001; 134: 550–560.

6. Bultas J. Míží další kontraindikace betablokátorů? JACC-CZ 2001; 3: 309–310.
7. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? Lancet 2004; 364: 1684–1689.
8. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999; 353: 9–13.
9. Conrath ChE., Ophof T. Beta 3 – Adrenoceptors in the heart. Cardiovascular Res 2002; 56: 353–356.
10. Dulin BR, Haas SJ, Abraham WT, Krum H. Do elderly systolic heart failure patients benefit from beta blockers to the same extent as the non-elderly? Meta-analysis of 12,000 patients in large-scale clinical trials. Am J Cardiol 2005; 95: 896–898.
11. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999; 353: 2001–2007.
12. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertension 2007; 25: 1751–1762.
13. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, et al. Long-term compliance with beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and statins after acute myocardial infarction. Eur Heart J 2006; 27: 1153–1158.
14. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 339: 489–497.
15. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, Krum H. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. Am Heart J 2003; 146: 848–853.
16. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, et al. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. JAMA 1999; 281: 1927–1936.
17. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45, 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005; 366: 1622–1632.
18. Janoušek S. Betablokátory v klinické praxi. Causa subita 2003; 6: 461–465.
19. Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. CMAJ 2006; 174: 1737–1742.
20. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet 2005; 366: 1545–1553.
21. Linhart A, Golán L, Aschermann M. Betablokátory v léčbě arteriální hypertenze. Proč patří mezi léky první volby? Kardiolog Rev 2001; 3: 186–192.
22. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. Eur Heart J 2004; 25: 1341–1362.
23. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. JAMA 1998; 279: 1903–1907.
24. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. Circulation 2002; 106: 2194–2199.
25. Špinar J, Vítovec, et al. Ischemická choroba srdeční Praha: Grada, 2003: 361 s.
26. Vítovec J, Špinar J. Betablokátory v léčbě chronického srdečního selhání. Jak převést výsledky klinických studií do lékařské praxe. Vnitřní lék. 2000; 46: 161–165.
27. Vítovec J, Špinar J, et al. Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění 2. vydání. Praha: Grada, 2004: 248 s.