



Betablokátory a ich klinické použitie v súčasnosti

MUDr. Lubomír Ondrůšek

Kardiologická ambulancia Sabimed, s.r.o., Sabinov

Súhrn

Betablokátory sú etablovanou a často používanou skupinou liekov v kardiovaskulárnej medicíne so všeobecne známymi indikáciami, kontraindikáciami a nežiaducimi účinkami. Napriek tomu však stále pribúdajú nové a nové poznatky, ktoré ovplyvňujú postavenie betablokátorov v liečbe jednotlivých podskupín pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami. Tento článok popisuje aktuálne postavenie betablokátorov v liečbe pacientov s artériovou hypertenziou, koronárnym ochorením srdca, tachyarytmiami a chronickým srdcovým zlyhávaním.

Patofyziologické aspekty

Betablokátory sprostredkovávajú svoj efekt kompetitívnou inhibíciou postsynaptických beta receptorov pre endogénne katecholamíny. Okrem toho majú priamy „membránu stabilizujúci“ efekt (quinidine-like effect)⁽¹⁾ na srdce, kde pôsobia prostredníctvom beta1 receptorov, majú negatívny chronotropný (znižujú srdcovú frekvenciu), negatívne inotropný (znižujú kontraktilitu myokardu) a negatívne dromotropný efekt (spomaľujú vodivosť prevodným systémom srdca). Zároveň spôsobujú dilatáciu koronárných artérií.^(1,2)

Okrem podskupiny beta-1 receptorov, rozlišujeme tzv. beta-2 receptory. Tieto dve hlavné podskupiny beta receptorov majú rôznu distribúciu v jednotlivých orgánových systémoch tela (Tabuľka 1). Podskupina beta-3 receptorov sa nachádza hlavne v tukovom tkanive a gastrointestinálnom trakte. Použitie betablokátorov v kardiovaskulárnej medicíne využíva blokádu beta-1 receptorov. Blokáda beta-2 receptorov je zodpovedná za väčšinu extrakardiálnych nežiaducich účinkov.^(1,2,3)

Rozdelenie betablokátorov

Vo všeobecnosti môžeme betablokátory rozdeliť podľa štyroch základných charakteristík.

1) Kardioselektivita

Receptory beta-1 dominujú v srdci. Ich stimulá-

cia vedie k zvýšeniu srdcovej frekvencie, atrio-ventrikulárneho (AV) vedenia a kontraktility, ale aj k uvoľňovaniu renínu z juxtaglomerulárných buniek obličiek a lipolýze v adipocytoch.⁽¹⁾ Stimulácia beta-2 receptorov spôsobuje bronchodilatáciu, vazodilatáciu a zvýšenie glykogenolýzy. Neselektívne betablokátory (napr. propranolol, pindolol, sotalol) blokujú receptory beta1 aj beta-2, zatiaľ čo kardioselektívne betablokátory primárne receptory beta-1 (bisoprolol > betaxolol > atenolol > metoprolol).^(1,2) Tento kardioselektívny účinok je však závislý na dávke a pri veľmi vysokých dávkach (ako je to napríklad bežné pri liečbe hypertenzie) sa kardioselektivita stráca.⁽³⁾

2) Vnútrotná sympatomimetická aktivita (ISA)

ISA označuje čiastočné agonistické pôsobenie na beta receptor. Betablokátory s ISA (napr. pindolol) spôsobujú miernu beta stimuláciu pri nižšej hladine sympatickej aktivity (napr. v spánku). Ak je sympatický tonus vysoký, prevažuje konvenčný beta blokujúci účinok. Výsledkom je napríklad účinné zníženie krvného tlaku, ako pri absencii ISA, ale s menším poklesom srdcovej frekvencie v pokoji, alebo v spánku.⁽¹⁾

3) Účinnosť

Táto sa meria ako schopnosť daného betablokátora zamedziť tachykardii po podaní definovanej dávky izoproterenolu (v porovnaní s propranololom - hodnota 1,0). Timolol a pindolol sú najúčinnějšími látkami. Acebutolol a labetalol sú najslabšími.⁽¹⁾

4) Lipofilita

Rozpustnosť v tukoch je podstatným parametrom pre absorpciu a metabolizmus betablokátorov. Lipofilné látky betaxolol, metoprolol a carvedilol majú rýchlejšiu a kompletnú resorpciu z GIT, sú úplne metabolizované v črevnej stene a pečeni = nízka biodostupnosť (10–30%), majú kratší plazmatický polčas - 1–5 hodín, a preto zvyčajne potrebujú dávkovanie dvakrát denne. Prechádzajú hematoencefalickou bariérou (vedľajšie centrálné účinky).⁽³⁾ Hydrofilné betablokátory (atenolol, sotalol, nadolol) majú pomalšiu a menšiu resorpciu z GIT, málo sa viažu na bielkoviny plazmy (možno ich odstrániť dialýzou), majú dlhší plazmatický polčas 6–24 hodín, a preto sa podávajú zvyčajne jedenkrát denne. Neprechádzajú hematoencefalickou bariérou (nie sú účinky na CNS). Vylučujú sa hlavne obličkami (redukcia

dávky pri chronickej renálnej insuficiencii (CHRI).⁽⁵⁾ Ostatné betablokátory majú viac menej rovnakú eliminačnú cestu ako pečeňou, tak aj obličkami (duálne vylučovanie) - bisoprolol, celiprolol, nebivolol.^(1,3)

Indikácie

Betablokátory majú široké použitie a všeobecne sa rozlišuje medzi kardiovaskulárnymi a „nekardiovaskulárnymi“ indikáciami.

Indikácie v kardiovaskulárnej medicíne: arteriálna hypertenzia, ischemická choroba srdca (IChS; stabilná alebo nestabilná angina pectoris), akútny infarkt myokardu, stav po infarkte myokardu, tachyarytmie, hypertrofická obštrukčná kardiomyopatia, aneurizma aorty (nedisekujúca a disekujúca), chronické srdcové zlyhávanie.^(1,3)

„Nekardiovaskulárne“ indikácie: liečba tachykardií pri hypertyreóze, tyreotoxikóze, liečba glaukómu, esenciálny tremor, anxieta, profylaxia záchvatov pri migréne.⁽¹⁾

Artériová hypertenzia

Mechanizmus zníženia krvného tlaku nie je úplne známy. Okrem zníženia srdcového výdaja blokadou presynaptických beta-1 receptorov, betablokátory ovplyvňujú aj určité centrá obehovej regulácie v centrálnom nervovom systéme (CNS). Inhibujú aj uvoľňovanie renínu, čím spôsobujú periférnu vazodilatáciu. V posledných rokoch sú betablokátory spochybňované ako lieky prvej voľby u hypertenzie.⁽¹⁾ Podľa posledných európskych odporúčaní z roku 2018 sú betablokátory považované až za lieky 3. línie, ak nie je hypertenzia kontrolovaná kombináciou inhibítorov RAAS, blokátorov kalcia, resp. diuretík. Zároveň je však možné zvážiť betablokátor v akomkoľvek kroku liečby, ak je špecifická indikácia na ich použitie (napríklad srdcové zlyhávanie, angina pectoris, st.p. infarkte myokardu).⁽¹²⁾

Ischemická choroba srdca

Antianginózný účinok betablokátorov tkvie predovšetkým v potlačení sympatoadrenergnej aktivity, čím dôjde k zníženiu tepovej frekvencie aj srdcovej kontraktility. Na dodávku kyslíka má vplyv aj dilatácia koronárneho riečiska. K ich účinku prispieva aj súčasné zníženie krvného tlaku. Pri antianginóznej terapii betablokátormi je využívaný aj ich antiarytmický efekt.^(1,3) Medzi tepovou frekvenciou a antianginóznym efektom je úzka korelácia. Optimálna beta-blokáda je dosiahnutá, keď je pokojová tepová frekvencia medzi 50–60/min.⁽³⁾

U chronického koronárneho syndrómu so syndrómom angíny pectoris je betablokátor indikovaný ako liečba prvej línie (ak pacient nemá kontraindikácie) s cieľom kontroly srdcovej frekvencie a symptómov (Trieda I).⁽⁴⁾ U pacientov s akútnym koronárnym syndrómom bez elevácií ST (NSTEAKS) sa v akútnej fáze odporúča nevysadzovať betablokátor, pokiaľ ho pacient chronicky užíva (Trieda I). V dlhodobej liečbe po NSTEAKS je betablokátor indikovaný u pacientov so systolickou dysfunkciou s ejekčnou frakciou (EF) ľavej komory pod 40% (Trieda I), resp. mal byť zvážený u všetkých pacientov, ktorí prekonalí akútny infarkt za účelom redukcie mortality a kardiovaskulárnej

morbidity (Trieda IIa).⁽⁵⁾ U pacientov s akútnym infarktom myokardu s eleváciou ST (STEMI) by sa malo zvážiť intravenózne podanie betablokátora v akútnej fáze u pacientov, ktorí podstupujú primárnu perkutánnu koronárnu intervenciu, sú bez kontraindikácií, nejavia klinické znaky akútneho srdcového zlyhávania, a majú systolický tlak >120 mmHg (Trieda IIa). Odporúčania na chronickú liečbu betablokátormi u pacientov po STEMI sú zhodné s odporúčaniami pre NSTAKS.⁽¹¹⁾

Chronické srdcové zlyhávanie

V súčasnosti sú betablokátory indikované ako lieky prvej línie u pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním s redukovanou EF ľavej komory (CHS z rEF), t. j. pod 40%. Podľa odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) pre diagnostiku a liečbu srdcového zlyhávania sú betablokátory indikované u týchto pacientov v triede I s cieľom znížiť riziko hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie a tiež mortality.⁽¹⁰⁾ Dnes sú v liečbe chronického srdcového zlyhávania odporúčané len tieto betablokátory: bisoprolol, karvedilol, metoprolol vo forme ZOK a nebivolol.^(3,10) Liečba sa zahajuje u stabilizovaného pacienta postupnou up-titráciou dávky za kontroly tlaku, tepovej frekvencie, klinického stavu chorého a eventuality zmien hmotnosti (zvýšenie môže znamenať retenciu tekutín).⁽³⁾ Schému dávkovania betablokátorov u pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním ukazuje Tabuľka 2.

Arytmie

Betablokátory sú účinné v liečbe arytmií spojených so zvýšenou sympatikoadrenergnou aktivitou (sínusová tachykardia pri strese, úzkosti, ale aj v dôsledku hypertyreózy, resp. feochromocytómu – tu však iba v kombinácii s alfablokátormi).⁽¹⁾ Betablokátory môžu byť takisto efektívne pri komorových tachykardiách, najmä pokiaľ súvisia so zvýšenou sympatikoadrenergnou aktivitou v priebehu fyzickej, alebo psychickej záťaže. Zvyšujú fibrilačný prah myokardu a znižujú jeho vulnerabilitu.^(3,6) Sú účinné aj pri vrodenom alebo získanom syndróme dlhého QT intervalu.⁽¹⁾ Indikujú sa ku kontrole frekvencie komôr pri fibrilácii predsiení, predsieňovom flutteri (predlžujú čas AV vedenia a refraktérny čas predsiení). Sú málo efektívne v nastolení sínusového rytmu. Podanie betablokátora môže ukončiť supraventrikulárnu tachykardiu na podklade reentry, či už atrioventrikulárnu nodálnu reentry tachykardiu, resp. ortodromnú atrioverikulárnu reentry tachykardiu. Betablokátory sú tiež do určitej miery efektívne v prevencii recidívy týchto tachyarytmií.^(1,3,6) Je však nutné podotknúť, že liečbou voľby u väčšiny arytmií s vhodným substrátom je v súčasnosti katéťrová liečba.

Kontraindikácie

Všeobecné kontraindikácie betablokátorov sú pomerne dobre známe. Patrí sem astma bronchiale, chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP), prítomnosť pokročilého periférneho artériového ochorenia dolných končatín. Používanie betablokátorov je kontraindikované pri symptomatickej bradykardii, bradykardii s tepovou frekvenciou <50/min, pri prítomnosti AV blokády II. a III. stupňa, signi-

fikantných SA blokády, hypotenzii, akútnom srdcovom zlyhávaní a pri vazospastickej angíne pectoris.^(1,3,6)

Vedľajšie účinky

Betablokátory majú veľmi priaznivý pomer prospech/riziko, avšak aj tu, ako u každej liekovej skupiny, sa vyskytujú niektoré vedľajšie nežiaduce účinky.⁽³⁾ Okrem kardiálnych vedľajších účinkov, ako hypotenzia a bradykardia (sínusová bradykardia, AV blokády vyššieho stupňa), existuje množstvo nekardiálnych vedľajších účinkov. Tieto sú spôsobené hlavne účinkom (závislým od dávky) na beta-2 receptory. Liečba betablokátormi môže spôsobiť exacerbáciu chronickú obštrukčnú chorobu pľúc, vyvolať bronchospasmus u astmy bronchiale, spôsobiť kľaudikácie u pacientov s periférnou artériovou chorobou dolných končatín, objavenie sa Raynaudovho fenoménu, erektilnej dysfunkcie (u 5 až 10% pacientov). Možná letargia, slabosť a vyčerpanie môžu byť následkom zníženého srdcového výdaja, ale aj dôsled-

kom priameho účinku na CNS u lipofilných betablokátorov. Pri liečbe betablokátormi môže dôjsť k maskovaniu príznakov hypoglykémie u diabetikov. Ďalej môže dôjsť k zvýšeniu triglyceridémie a poklesu HDL. Tento nežiaduci účinok je menej výrazný u betablokátorov s ISA.^(1,3,6)

Záver

Betablokátory patria medzi účinné kardiovaskulárne lieky, ktoré majú jednoznačné dáta v znížení úmrtnosti u chorých s kardiovaskulárnym postihnutím. Pri srdcovom zlyhávaní podávame odporúčané betablokátory v maximálne tolerovanej dávke, ďalej ich použijeme pri hypertenzii s komorbiditami, alebo zvýšenou sympatickou aktivitou, u tachyrytmii tam, kde budú mať priaznivý klinický účinok, po infarkte myokardu, pri chronickom koronárnom syndróme podľa klinického stavu (prítomnosti angíny pectoris). Ako u každej liekovej skupiny, je potrebné rešpektovať kontraindikácie a nežiaduce účinky.⁽⁶⁾

Tabuľka 1 – Orgánová distribúcia a účinky aktivácie adrenoreceptorov (upravené podľa 3).

SRDCE	beta-1 > beta-2 zdravé 75:25 zlyhávajúce 60:40	zvýšenie srdcovej aktivity vodivosti, excitability a kontraktility
CIEVY	alfa beta-1 beta-2	vazokonstrikcia artérií a žíl dilatácia koronárnych artérií dilatácia väčšiny systémových artérií
OBLIČKY	beta-1	uvolňovanie renínu
PLÚCA	alfa beta-2 > beta-1	bronchokonstrikcia bronchodilatácia
KOSTROVÉ SVALSTVO	beta-2	tras stimulácia Na/K pumpy (zvýšenie kontraktility, hypokaliémia)
TROMBOCYTY	alfa-2, beta	stimulácia agregácie
TUKOVÉ TKANIVO	beta-3	lipolýza
MYOKARD	beta-3	zvýšenie kontraktility

Tabuľka 2 – Schéma dávkovania betablokátorov u chronického srdcového zlyhávania (upravené podľa 3).

	BISOPROLOL	CARVEDILOL	METOPROLOL ZOK	NEBIVOLOL
Počiatočná dávka (mg)	1x1,25	2x3,125	1x12,5–25	1x1,25
2. až 3. týždeň	1x2,5	2x6,25	1x50	1x2,5
4. až 5. týždeň	1x5	2x12,5	1x100	1x5
5. až 7. týždeň	1x7,5	2x25	1x150	1x7,5
Cieľová dávka (mg)	1x10	2x25	1x200	1x10

Použitá literatúra

- Betablocker-Update 2000 Eber B, Auer J, Berent R, Maurer E Mayr H, Porodko M, Weber T Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology 2000; 7 (11), 474-481
- Grobecker HF, Krämer BK. Betarezeptor Antagonisten. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1996
- Vítovec J, Špinar J, Špinarová L et al. Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. 3. vyd. Praha: Grada Publishing 2017.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). Originálna verzia je voľne dostupná na webe <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Chronic-Coronary-Syndromes> a vyšla v časopise Eur Heart J 2020;41:407-477.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016;37:267315. 02. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes M
- Vítovec J, Špinar J. Betablokátory v liečbe kardiovaskulárných onemocnění. Acta Med 2015; 8: 32-34.
- MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999; 353: 2001-9.
- CIBIS Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): A randomized trial. Lancet 1999; 353: 9-13.
- Muamar Al-Gobari I*, Chadia El Khatib I, François Pillon 2 and François Gueyffier. Beta-blockers for the prevention of sudden cardiac death in heart failure patients: a meta-analysis of randomized controlled trials
- Špinar J, Hradek J, Špinarová L et al. Summary of the 2016 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Cor Vasa 2016; 58(5): e530-e568. doi: 10.1016/j.crvasa.2016.09.004
- 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Borja Ibanez, Stefan James, Stefan Agewall, Manuel J. Antunes, Chiara Bucciarelli-Ducci, Héctor Bueno, Alida L. P. Caforio, Filippo Crea, John A. Goudevenos, Sigrun Halvorsen, Gerhard Hindricks, Adnan Kastrati, Mattie J. Lenzen, Eva Prescott, Marco Roffi, Marco Valgimigli, Christoph Varenhorst, Pascal Vranckx, Petr Widimsky. Originálna verzia na webe <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-Myocardial-Infarction-inpatients-presenting-with-ST-segment-elevation-Ma> a vyšla v časopise European Heart Journal 2017 Aug 26. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393. [Epub ahead of print]
- Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. Blood Press 2018 Dec; 27 (6): 314-340, doi: 10.1080/08037051.2018.1527177.