

Klasifikace betablokátorů

Podle jejich vazby na beta 1 a beta 2 receptory dělíme betablokátory na:

1. Neselektivní betablokátory

Účinkují na beta 1 i beta 2 receptory. Beta 1 receptory jsou primárně lokalizovány v myokardu a v ledvinách, beta 2 v bronších. Patří mezi ně metipranolol, dále nadolol, propranolol, sotalol, timolol.

2. Kardioselektivní betablokátory

Účinkují především na beta 1 receptory, ale vyšší dávky inhibují i beta 2 receptory. Patří mezi ně např. acetabutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, celiprolol, esmolol, metoprolol.

3. Betablokátory s vnitřní sympatomi-metickou aktivitou: ISA (intrinsicoid sympathomimetic activity)

V současné době je v České republice k dispozici pouze kardioselektivní acebutolol.

4. Betablokátory s vazodilatačním účinkem

Této vlastnosti lze dosáhnout různým mechanismem:

- a) schopností současné blokády beta 1 a alfa 1 receptorů (carvedilol),
- b) blokádu beta 1 + beta 2 + alfa 1 receptorů (labetalol),
- c) blokádu beta 1 + alfa 2 a částečně beta 2 agonisty (celiprolol),
- d) blokádu beta 1 + vazodilataci prostřednictvím oxidu dusného (nebivolol).

Tento úvod uvádíme jen z důvodů velké rozdílnosti BB, která však vede ke kontroverzním postojům u jednotlivých kardiovaskulárních nemocnění (KVO) (1, 2, 13).

Kontroverze u srdečního selhání

Betablokátory jsou dnes jednoznačně indikovány v léčbě chronického srdečního selhání, což bylo ověřeno řadou klinických studií (1, 2, 4). Jaké kontroverze však přicházejí v úvahu?

1. Proč jsou doporučeny pouze **bisoprolol, carvedilol, retardovaný metoprolol ZOK a nebivolol**? Je to dáno výsledky pozitivních mortalitních studií s těmito BB. Např. ve studii BEST bucindolol ve skupině Afroameričanů funkční třídy NYHA IV neměl pozitivní vliv na úmrtnost, a proto tento BB není pro léčbu doporučen (3), také neretardovaný metoprolol není v doporučeních uváděn (4).

2. Proč není dosaženo v léčbě srdečního selhání cílových dávek BB bisoprolol 10 mg, carvedilol 2 × 25 mg, metoprolol ZOK 200 mg a nebivolol 10 mg? Je to dáno tím, že mnozí nemocní netolerují cílové dávky doporučené pro léčbu srdečního selhání, např. ve studii SHIFT to bylo pouze 26 % nemocných na cílové dávce BB, hlavní důvody byly hypotenze a únava (5).
3. Jaká je úloha BB u srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí (HFpEF)? Švédští autoři vzali data ze švédského registru srdečního selhání za období 2005 a celkem hodnotili konsekutivní vzorek 41 976 pacientů. HFpEF mělo 19 083 nemocných a z těch spárovali dle propenzity skóre 8 244 nemocných v poměru 2:1, kdy léčbu BB mělo 5 496 a BB nebralo 2 748. Závěr studie byl, že pacienti, kteří užívali BB, měli nižší celkovou úmrtnost, ale kombinovaný cíl mortalita a hospitalizace pro srdeční selhání se nelišily proti kontrolám bez BB. K prověření této skutečnosti doporučují autoři velkou randomizovanou studii (6).
4. Studie COMET z roku 2003 přinesla další otázky k diskuzi. Ve studii, jež srovnávala carvedilol v dávce 2 × 25 mg oproti metoprololu tartátu v dávce 2 × 50 mg, carvedilol dosahoval lepších výsledků ve snížení úmrtnosti. Studie však měla dvě kontroverze: byl použit metoprolol tartát místo sukcinátu ZOK a dávka metoprololu byla poloviční – místo 200 mg byla cílová dávka jen 100 mg.

Kontroverze u poruch srdečního rytmu

Antiarytmický efekt betablokátorů je především v inhibici srdečních beta receptorů. Blokáda beta 1 postsynaptických receptorů potlačuje arytmogenní působení adrenalinu a noradrenalinu. Antiarytmický efekt betablokátorů tedy výrazně závisí na aktivaci sympatiku. Jsou indikovány jak u supraventrikulárních, tak komorových arytmií (1, 2). Zde jsou tyto kontroverze k úvaze.

1. Největší kontroverzi vzbudila pečlivá a na individuálních datech nemocných založená metaanalýza Kotechy et al. v Lancetu roku 2014 (7), která hodnotila účinek betablokátorů u srdečního selhání se sinusovým rytmem ve srovnání s fibrilací síní.

Srdeční selhání a fibrilace síní spolu často koexistují a společně způsobují nezanebatelnou kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. Srdeční selhání zvyšuje riziko vzniku fibrilace síní, a naopak fibrilace síní často vede k rozvoji srdečního selhání. Současné guidelines doporučují u HFrEF betablokátory spolu s inhibitory systému renin-angiotenzin-aldosteron jako léky první volby bez ohledu na srdeční rytmus (4). Do výše zmíněné metaanalýzy byla zařazena individuální data 18 254 nemocných z 10 randomizovaných kontrolovaných klinických studií, jež u nemocných se srdečním selháním srovnávaly betablokátory a placebo. Sinusový rytmus mělo 76,4 % nemocných a fibrilaci síní 16,8 % nemocných. U nemocných, kteří měli sinusový rytmus, vedly betablokátory k významnému snížení celkové mortality a kardiovaskulárních hospitalizací. V kontrastu s tím u nemocných se srdečním selháním a fibrilací síní nebyl pozorován žádný efekt betablokátorů ani na celkovou mortalitu, ani na kardiovaskulární hospitalizace. Neúčinnost z hlediska mortality byla při fibrilaci síní zřetelná ve všech sledovaných podskupinách nemocných. Tyto výsledky zpochybňují správnost preferenčního používání betablokátorů pro kontrolu rytmu u nemocných s fibrilací síní a jednoznačně ukazují na potřebu provést u této skupiny nemocných další klinické studie. Nutno však říci, že BB v kontrole srdeční frekvence u nemocných s fibrilací síní a srdečním selháním jsou zatím nenahraditelné a jistě vhodnější než například použití digoxinu, kde jsou data mnohem kritičtější (8, 9).

2. Zde spíše než kontroverze je upozornění, jak s nemocným léčeným BB v očních kapkách při léčbě glaukomu? Zde dost často kardiolog či internista podcení bradykardizující účinek očních BB a snaží se podat plnou dávku BB a nemocný přichází se symptomatickou bradykardií (2).

Kontroverze u hypertenze

Betablokátory patří k pěti základním lékovým skupinám, které stále patří mezi základní léky u hypertenze (10, 11). Jejich antihypertenzní účinek je komplexní a byl doložen mnoha klinickými studiemi. Ale v poslední