

Kardioselektivní BB

Tato skupina selektivně blokuje $\beta 1AR$, které se nachází převážně v srdci, a snižují tak srdeční frekvenci a kontraktilitu. Účinky na $\beta 2AR$ v plicích jsou minimální. Díky této selektivitě jsou bezpečnější pro pacienty s astmatem nebo chronickou obstrukční plicní nemocí. Řadíme sem např. landiolol, esmolol a bisoprolol s vysokou selektivitou nebo metoprolol a atenolol s menší selektivitou.

BB s vazodilatačními účinky

Tyto BB, kromě výše popsaného účinku na βAR , vedou také k vazodilataci, a to buď antagonistickým působením na $\alpha 1AR$ (carvedilol, labetalol), nebo prostřednictvím uvolňování oxidu dusnatého (nebivolol). Jejich přínosem je snížení periferní cévní rezistence.

BB s vnitřní sympatomimentickou aktivitou (ISA)

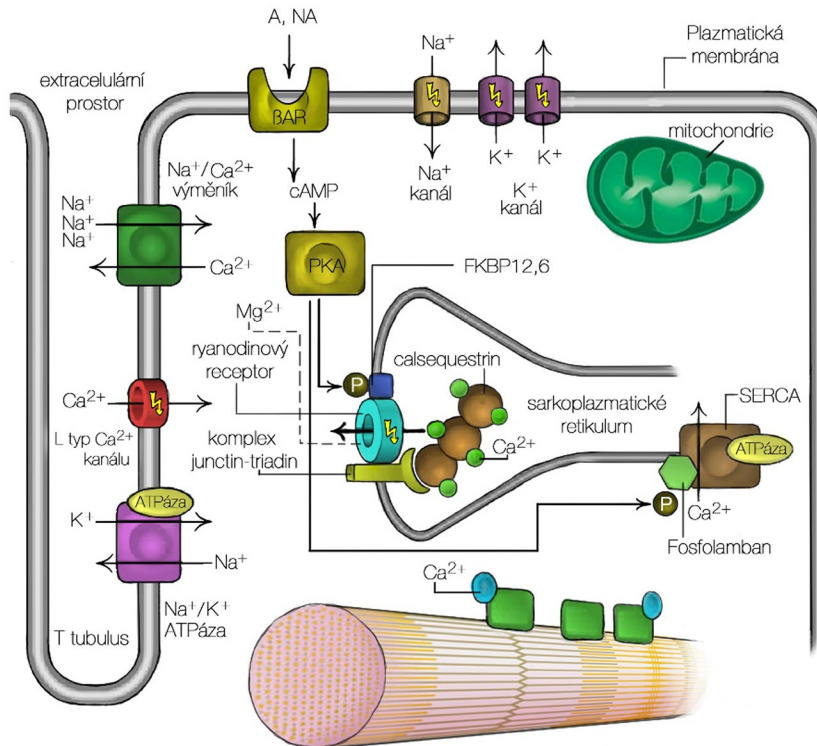
Preparáty s ISA, na rozdíl od BB bez této aktivity, zmírňují klidovou bradykardii, která je právě jedním z možných nežádoucích účinků BB. Toto je způsobeno jejich mírným stimulačním účinkem na βAR , který pomáhá udržovat základní srdeční frekvenci ve fyziologickém rozmezí. ISA ale mírně omezuje i žádané účinky BB. Do této skupiny patří např. acebutolol (2, 3).

Molekulární podstata beta adrenergní blokády

V srdci jsou lokalizovány převážně receptory $\beta 1$ (80%) a $\beta 2$ (20%). Receptory $\beta 3$ hrají menší roli. Aktivace sympatiku prostřednictvím adrenalinu na $\beta 1AR$ spouští signalizační cestou Gs protein-regulované adenylcyklázy, která zvyšuje produkci cyklického adenosin monofosfátu (cAMP) a aktivitu proteinkinázy A (PKA). Tá následně fosforyluje následující klíčové cíle (Obr. 1):

- vápníkové kanály L-typu: zvyšují influx vápníku (Ca^{2+}), což zvyšuje kontraktilitu, ale prodlužuje trvání akčního potenciálu,
- ryanodinové receptory: zprostředkují uvolňování Ca^{2+} ze sarkoplazmatického retikula do cytosolu,
- fosfolamban D: ve fosforylovaném stavu urychluje zpětné vychytávání Ca^{2+} do sarkoplazmatického retikula, což napomáhá relaxaci,

Obr. 1. Molekulární podstata stimulace beta adrenergních receptorů katecholaminy



A – adrenalin, NA – noradrenalin, βAR – beta adrenergní receptor, SERCA – sarkoplazmatická Ca^{2+} – ATPáza, P – fosfát, PKA – proteinkináza A, cAMP – cyklický adenosinmonofosfát

- Na^+ kanály: zvyšují pozdní složku sodíkového proudu (I_{Na^+}),
- myofilamentární proteiny.

$\beta 2AR$ se spojují s Gs a za určitých podmínek i s Gi (inhibičními) proteiny, které inhibují adenylátcyklázu, čímž inhibují produkci cAMP a PKA, a tím tlumí nadměrnou sympatickou stimulaci. $\beta 3AR$: často aktivují Gi dráhy a mohou působit proti účinkům $\beta 1$ a $\beta 2AR$.

Působením BB na βAR dochází ke snížení nadměrné stimulace sympatiku, a tím ke snížení srdeční frekvence, kontraktility myokardu a zpomalení vedení atrioventrikulárním (AV) uzlem. Tyto mechanismy společně snižují excitabilitu srdce a náchylnost k arytmiím. Na molekulární úrovni blokáda βAR omezuje aktivaci PKA, což snižuje fosforylaci iontových kanálů a potlačuje přítok Ca^{2+} přes vápníkové kanály L-typu. Nedochozí tedy k nadměrnému zatížení sarkoplazmatického retikula tímto kationtem. V důsledku toho se významně snižuje riziko vzniku následných depolarizací, časných i pozdních, a omezují se tak potenciální spouštěče arytmiie.

BB dále pomáhají stabilizovat dobu trvání akčního potenciálu vyrovnáváním iontových proudů tekoucích dovnitř a ven z buň-

ky. Konkrétně cAMP/PKA ovlivňuje několik iontových proudů v uzlových buňkách, což snižuje elektrickou heterogenitu a disperzi repolarizace, dva klíčové faktory přispívající k reentry arytmiím.

U patologických stavů s výraznou elektrickou remodelací (jako je srdeční selhání nebo infarkt myokardu) zabraňují BB snížené regulaci draslíkových proudů a maladaptivnímu prodloužení akčního potenciálu, což opět chrání před arytmiickými příhodami (4, 5).

Mechanismus účinku BB u jednotlivých typů arytmií

Supraventrikulární arytmie

Supraventrikulární arytmie (SVT) jsou skupinou dysrytmií, které vznikají v síních nebo AV uzlu. Podkladem může být reentry okruh, zvýšená automatice či spouštěná aktivita. Mezi nejčastější SVT patří fibrilace síní (AF) a flutter síní, atrioventrikulární nodální reentry tachykardie (AVNRT) a atrioventrikulární reentry tachykardie (AVRT) (6).

V souhrnu BB ovlivňují SVT tím, že:

- zpomalují diastolickou depolarizaci (snižují automatice),