

Beta-blokátory – indikace a dávka

Jiří Vítovec, Jindřich Špinar*

I. interní kardiologická klinika FN u sv. Anny, Brno

* Interní kardiologická klinika FN Brno-Bohunice

Souhrn

V přehledu je popsán účinek, indikace a kontraindikace β -blokátorů u kardiiovaskulárních onemocnění s ohledem na jejich dávkování. Beta-blokátory patří mezi lékové skupiny, které jednak podstatně snížily úmrtnost, jednak zlepšují i kvalitu života nemocných se srdečně cévními nemocemi. Jejich použití v kardiologické praxi je nezbytnou součástí moderní léčby založené na důkazech a co se týče velikosti dávky, řídíme se zásadou podávat co nejvyšší dávky, pokud je nemocný toleruje jak po stránce hemodynamiky, tak klinického stavu.

Klíčová slova

Beta-blokátory; hypertenze; ICHS; srdeční selhání; arytmie

Beta-blokátory se vedle inhibitorů ACE, statinů a kyseliny acetylsalicylové v současnosti řadí do skupiny kardiiovaskulárních léků, u nichž bylo jednoznačně prokázáno, že snižují úmrtnost nemocných se srdečně cévním onemocněním. Většina léčebných účinků β -blokátorů je dána blokádou β_1 -receptorů („kardioselektivita“), naopak větší počet specifických nežádoucích účinků je dán blokádou β_2 -receptorů. Receptory β_1 se vyskytují postsynapticky především v srdci, dále v gastrointestinálním traktu, v ledvinách a v tukových buňkách. Receptory β_2 jsou umístěny postsynapticky především v bronchiálním traktu, cévách, děloze, pankreatu, játrech a také ve žlázách s vnitřní sekrecí.

Vnitřní sympatomimetická aktivita (ISA) některých preparátů vyplývá z podobnosti jejich molekulární struktury se strukturou sympatomimetik. Beta-blokátory s ISA mohou po navázání na β -receptor způsobit jeho strukturální změnu analogickou změně vyvolané agonisty, a proto jsou také někdy označovány jako parciální agonisté (PAA) (1-3).

Rozdělení β -blokátorů

Beta-blokátory dělíme na selektivní a neselektivní podle převažujícího účinku na receptory β_1 či β_2 . Podle vnitřní sympatomimetické aktivity dělíme β -blokátory na látky, které tuto aktivitu mají, a které ji nemají. Samostatně jsou někdy uváděny i β -blokátory s vazodilatačními (dual acting) a dalšími, např. antioxidačními účinky (3).

Prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.

Po absolvování Lékařské fakulty MU v Brně v roce 1975 nastoupil jako sekundární lékař na I. interní kliniku FN v Brně, v roce 1981 přešel na II. interní kliniku na JIP s kardiologickým zaměřením. V roce 1979 složil atestaci I. stupně a v roce 1982 II. stupně z vnitřního lékařství, v roce 1991 z klinické farmakologie a v roce 1997 z kardiologie. Hodnost kandidáta lékařských věd obhájil v roce 1988, habilitoval se na LF MU v roce 1996 a profesorem vnitřního lékařství byl jmenován v roce 2001. Mezi jeho hlavní odborné a vědecké zájmy patří kardiiovaskulární farmakologie, intenzivní kardiologická péče, srdeční selhání a hypertenze. Je členem International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy, členem výboru České kardiologické společnosti, České společnosti pro hypertenzi, výborů pracovních skupin ČKS Srdeční selhání a Kardiiovaskulární farmakoterapie. Je autorem a spoluautorem 8 monografií a více než 120 publikací v odborném tisku. Přednesl více než 150 přednášek na odborných sjezdech. Je členem redakční rady Cor et Vasa, Circulation-CZ, Kardiologické revue, Interní medicíny pro praxi a Správné klinické praxe. Od roku 2002 je přednostou I. interní kardiologické kliniky FN u sv. Anny, Brno.

Prof. MUDr. Jindřich Špinar, Csc., F.E.S.C.

V současné době přednostou Interní kardiologické kliniky v Brně-Bohunicích. Hlavní oblastí jeho odborného zájmu je akutní i chronické srdeční selhání, hypertenze a klinická farmakologie. Kandidátskou práci obhájil v roce 1996 na téma Roentgenové známky plicního měštrání u chronického srdečního selhání, habilitační práci v roce 1998 na téma Prognóza chronického srdečního selhání. V roce 2001 byl jmenován Evropským odborníkem na hypertenzi, v roce 2002 členem Evropské kardiologické společnosti (FESC). Profesorem vnitřního lékařství byl jmenován v roce 2002. Je vědeckým sekretářem České kardiologické společnosti a České společnosti pro hypertenzi. Je členem výboru České internistické společnosti a výboru pro těžké srdeční selhání Evropské kardiologické společnosti (SGAHF ESC). Je proděkanem Lékařské fakulty Masarykovy univerzity pro doktorské studium (PhD) a členem vědecké rady LF MU.

Adresa pro korespondenci:

Prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.
I. interní kardiologická klinika, FN u sv. Anny
Pekařská 53
656 91 Brno
jvitovec@med.muni.cz

1. Neselektivní β -blokátory bez ISA aktivity

Působí jak na receptory β_1 , tak β_2 . Mezi léky této skupiny patří metipranolol, propranolol, nadolol, timolol, sotalol.

2. Neselektivní β -blokátory s ISA aktivitou

Kromě blokady receptorů β_1 i β_2 mají rovněž agonistické účinky. Tato vlastnost způsobuje menší pokles tepové frekvence i minutového srdečního výdeje, než

způsobují β -blokátory bez ISA. Zátěžová tepová frekvence bývá snížena stejně jako u β -blokátorů bez ISA. Zástupci jsou **pindolol, bopindolol**.

3. Selektivní β -blokátory bez ISA aktivity

Působí převážně na β_1 -receptory. Receptory β_2 blokují až při vyšších dávkách (proto i zde velmi opatrně u bronchiálního astmatu!). Zástupci jsou atenolol, metoprolol, bisoprolol, betaxolol, esmolol a nebivolol.

4. Selektivní β -blokátory s ISA aktivitou

Kombinují vlastnosti selektivních β -blokátorů spolu s agonistickým účinkem a jsou někdy řazeny mezi β -blokátory s vazodilatačními vlastnostmi. Zástupci jsou acebutolol, celiprolol.

5. Beta-blokátory se současnou blokadou α - a β -receptorů

Působí nejen na β -receptory, ale částečně též na α -receptory. Typickým představitelem je labetalol ($\beta : \alpha = 5-6 : 1$), dále sem řadíme carvedilol.

Základní kardiologické indikace β -blokátorů

Hypertenze

Beta-blokátory patří k šesti základním lékovým skupinám, které Světová zdravotnická organizace označila jako léky první volby pro léčbu hypertenze. Indikace a kontraindikace β -blokátorů u hypertenze ukazuje **tab. 1** (4).

Tab. 1 Indikace a kontraindikace β -blokátorů u hypertenze podle doporučení ESC/ESH, 2003

Stavy podporující užití
Angina pectoris
Stav po infarktu myokardu
Srdeční selhání (bisoprolol, carvedilol, metoprolol ZOK)
Těhotenství
Tachyarytmie
Kontraindikace absolutní
Asthma bronchiale
Akutní srdeční selhání
CHOPN s obstrukcí
AV blokáda II. a III. stupně
Kontraindikace relativní
Periferní arteriální onemocnění
Glukózová intolerance
Atleti a fyzicky aktivní osoby
CHOPN bez obstrukce

Za nejpodstatnější mechanismus hypotenzního účinku se považuje snížení srdečního výdeje v důsledku blokády srdečních β_1 -receptorů, což má za následek pokles srdeční frekvence a snížení kontraktility myokardu, a to vede ke zmenšení nároků myokardu na kyslík. Pokles tepové frekvence závisí na výchozí sympatické aktivitě, proto je větší vstoje než vleže. Menší bradykardizující účinek je u β -blokátorů s ISA.

Antihypertenzní účinnost β -blokátorů při monoterapii se udává až u 60 % léčených nemocných se středně pokročilou hypertenzí. Antihypertenzní účinek byl prokázán pro všechny preparáty a věkové skupiny. Lepších výsledků však dosahujeme u mladších nemocných. Pokles krevního tlaku je úměrný počáteční výši krevního tlaku, míře sympatické stimulace a plazmatické koncentraci katecholaminů u léčené osoby.

Léčbu zahajujeme asi polovičními dávkami, než je udávaná doporučená dávka, s postupným zvyšováním po dva až tři týdny. Jednoznačně platí, že podáváme nejvýše tolerovanou dávku (5,6). Pro léčbu hypertenze volíme preparáty s více než 24hodinovým účinkem, tedy s dávkováním jedenkrát denně. Do kombinace s β -blokátory se doporučují diuretika, dihydropyridiny a α -blokátory, méně účinná je kombinace s inhibitory ACE a blokátory receptorů AT₁ pro angiotenzin II. Kombinace s bradykardizujícími blokátory vápníkového kanálu – verapamilem, diltiazemem – je nevhodná a u většiny nemocných kontraindikována pro silný bradykardizující a negativně inotropní vliv.

Chronické srdeční selhání

Počáteční rozpaky nad užitím β -blokátorů u pacientů se sníženou funkcí levé komory byly vyvolány negativně inotropním účinkem při akutním podání. Je proto třeba rozlišit účinky β -blokátorů po akutním podání a u chronické léčby, kdy převažuje antiarytmický a antiischemický vliv (7,8).

Praktické podání β -blokátorů bylo ověřeno v mnoha klinických studiích pro bisoprolol, carvedilol, metoprolol ZOK a nebivolol, ze kterých vychází i doporučené dávkování, které je uvedeno v **tab. 2**.

Tab. 2 Dávkovací schéma β -blokátorů u chronického srdečního selhání

	Bisoprolol	Carvedilol	Metoprolol	Nebivolol
Úvodní dávka	1,25 mg	3,125 mg	12,5–25 mg	1,25 mg
2.–3. týden	2,5 mg	6,25 mg	25–50 mg	2,5 mg
4.–5. týden	5,0 mg	12,5 mg	50–100 mg	5,0 mg
6.–7. týden	7,5 mg	25 mg	100–150 mg	7,5 mg
Cílová dávka	10 mg	50 mg	200 mg	10 mg

Praktická doporučení pro léčbu β -blokátory u pacientů s chronickým srdečním selháním:

1. Pacient musí být klinicky stabilizován při zavedení konvenční léčbě srdečního selhání (inhibitory ACE, diuretika, event. digoxin) a léčbu by měl zahájit kardiolog.
2. Zahájit postupnou titraci dávky (viz tab. 2).
3. Dávku zvyšovat po dvou až čtyřech týdnech za předpokladu, že je pacientem dobře tolerována a za těchto podmínek se snažit dostat na cílovou dávku. Při každé kontrole musíme sledovat krevní tlak a tepovou frekvenci, stav pacienta a event. změny hmotnosti (zvýšení může znamenat retenci tekutin).

4. Snahou je podat co nejvyšší tolerovanou dávku.
5. Důsledně respektovat kontraindikace β -blokátorů, včetně akutního zhoršení srdečního selhání.

Ischemická choroba srdeční

Akutní infarkt myokardu

Beta-blokátory jsou při akutním infarktu indikovány vždy, pokud nejsou kontraindikovány. Metaanalýza studií s β -blokátory u akutního infarktu myokardu ukazuje že dochází k poklesu úmrtnosti o 14 %, poklesu nefatální srdeční zástavy o 15 % a nefatálního infarktu o 18 %. Dávkování volíme dle aktuálního stavu nemocného.

V akutním stadiu často zahajujeme léčbu intravenózně podaným β -blokátorem, postupně přecházíme přes krátkodobě působící preparáty (neretardované formy) k dlouhodobé léčbě β -blokátory s dlouhodobým účinkem.

Sekundární prevence po infarktu myokardu

Při podrobnějším rozboru preventivních studií po infarktu myokardu zjistíme, že z léčby β -blokátory budou mít největší užitek nemocní starší než 60 let, trpící komorovými extrasystolami a arytmiemi. Podávání β -blokátorů je základní léčbou v sekundární prevenci po infarktu myokardu a všichni nemocní by měli β -blokátory po IM dostávat, s výjimkou kontraindikací a nesnášenlivosti.

Angina pectoris

Většina nemocných trpí záchvaty anginy pectoris při psychické či fyzické zátěži, tedy za situace, kdy se zvyšuje napětí sympatiku, což je jedním z teoretických zdůvodnění velmi dobrého účinku β -blokátorů. V léčbě anginy pectoris a ischemické choroby srdeční β -blokátory platí obecné pravidlo, že dávkování preparátů by mělo být častější než dávkování u hypertenze, a dávka by měla být co nejvyšší. Rigidní návody však nemají smysl, protože odpověď jednotlivých nemocných na léčbu β -blokátory se může výrazně lišit.

Němá ischemie

Prognostický význam němé ischemie je srovnatelný s bolestivou formou anginózních záchvatů, proto je léčba β -blokátory nanejvýše vhodná (8).

Arytmie

Blokáda postsynaptických receptorů β , potlačuje arytmogenní působení adrenalinu a noradrenalinu. Antiarytmický efekt β -blokátorů tedy výrazně závisí na aktivaci sympatiku. Dlouhodobý účinek β -blokátorů se projevuje snížením tepové frekvence, prodloužením efektivní refrakterní fáze síní, prodloužením periody A-H (vzdálenost mezi síňovou vlnou A a H potenciálem z Hisova svazku), vznikem AV blokad různého stupně či prodloužením intervalu QT.

Beta-blokátory jsou indikovány u těchto arytmií:

a) Sinusová tachykardie, především hyperkinetický syndrom a sinusové tachykardie spojené se zvýše-

nou sympatoadrenergí aktivitou (stres, úzkost, hypertyreóza).

b) Síňové extrasystoly u pacientů s ICHS.

c) Supraventrikulární tachykardie, včetně fibrilace a flutteru síní, kde β -blokátory zpomalují vedení v AV uzlu. Málo účinné jsou naopak v nastolení sinusového rytmu.

d) WPW syndrom.

e) Komorové arytmie reagují dobře na β -blokátory, je-li jejich příčina ve vysoké sympatické tonizaci srdce, především během psychické či fyzické námahy. Beta-blokátory zvyšují fibrilační práh a snižují vulnerabilitu myokardu.

f) Beta-blokátory jsou indikovány v léčbě arytmií při hypertyreóze a intoxikaci digitalisem s tachyarytmiemi (ne u bradyarytmií!) (3).

Nežádoucí účinky a kontraindikace

Beta-blokátory mají poměrně příznivý poměr prospěch/riziko, i když jako u každé lékové skupiny i u nich se vyskytují některé nežádoucí účinky. Kromě poklesu krevního tlaku a snížení minutového výdeje při akutním podání není výskyt nežádoucích účinků závislý na dávce. Mezi nejčastější klinické **nežádoucí účinky** patří bronchospasmus, celková únava a pocit chladu v končetinách. Muži středního věku někdy udávají snížení potence. Byly popsány poruchy spánku a deprese. Vzácně se objevují závratě, svalové slabosti, klaudikace, parestezie, sucho v ústech a dyspepsie.

Z metabolických nežádoucích účinků je znám útlum glykogenolytických účinků katecholaminů, zastření projevů hypoglykémie, zvýšení koncentrace triglyceridů a lehké snížení HDL cholesterolu. U pacientů s ischemickou chorobou srdeční je mírný nepříznivý vliv na metabolické parametry plně kompenzován antiischemickým a antiarytmickým účinkem.

Kontraindikace. Všechny typy β -blokátorů (i selektivní) mohou vyvolat bronchospasmus, a proto jsou kontraindikovány u bronchiálního astmatu. U chronické choroby bronchopulmonální můžeme s opatrností podávat kardioselektivní β -blokátory po předchozím spirometrickém vyšetření před aplikací β -blokátoru a po ní. Mezi další kontraindikace β -blokátorů patří bradykardie pod 50 tepů za minutu, závažné sinoatriální blokády, atrioventrikulární blokády II. a III. stupně, hypotenze a akutní srdeční selhání. U vazospatické Prinzmetalovy anginy pectoris jsou β -blokátory také kontraindikovány, pokud není zavedena intenzivní koronárně vazodilatační terapie (nitráty, blokátory vápníkových kanálů) (3,9).

Závěr

Beta-blokátory patří u kardiovaskulárních onemocnění jednoznačně mezi ty lékové skupiny, které podstatně snížily úmrtnost, a současně zlepšují kvalitu života. Mezi hlavní indikace jejich podání patří hypertenze, ischemická choroba srdeční včetně akutního srdečního infarktu, chronické stabilizované srdeční selhání a srdeční arytmie. Musíme respektovat kontraindikace β -blokátorů a být si vědomi nežádoucích účinků. Velikost dávky volíme tu nejvyšší, kterou nemocný toleruje.

Literatura

(Základní publikace z českého písemnictví)

1. Janoušek S. Beta-blokátory v klinické praxi. *Causa Subita* 2003;6:461-465.
2. Špinar J, Vítovec J, et al. Ischemická choroba srdeční. Praha, Grada Publishing, 2003;364.
3. Vítovec J, Špinar J, et al. Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. 2. vyd. Praha, Grada Publishing, 2004:248.
4. Cífková R, Horký K, Widimský J, jr., et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze, verze 2004. *Vnitřní Lék* 2004;50:709-722.
5. Linhart A, Golář L, Aschermann M. Betablokátory v léčbě arteriální hypertenze. Proč patří mezi léky první volby? *Kardiol Rev* 2001; 3:186-192.
6. Souček M. Sympatoadrenergní blokáda v léčbě hypertenze. *Remedia* 2002;12:133-140.
7. Špinarová L, Špinar J. Beta blokátory v léčbě srdečního selhání. *Vnitřní Lék* 1998;44:558-562.
8. Widimský J. Betablokátory v léčbě srdečního selhání. *JAMA-CS* 1999;7:375-377.
9. Bultas J. Mízi další kontraindikace β -blokátorů? *JACC-CZ* 2001;3:309-310.