

BETABLOKÁTORY

Prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
Praha

České kardiologické dny
29. – 30. 11. 2013

KARDIOVASKULÁRNÍ INDIKACE BETA-BLOKÁTORŮ

- Hypertenze
- Ischemická choroba srdeční:
 - stp IM – sekundární prevence
 - AP, nemá ischemie
- Srdeční selhání
- Arytmie
- Hypertrofická obstrukční kardiomyopatie

OSTATNÍ INDIKACE BETA-BLOKÁTORŮ

- **Neurovegetativní dystonie**
- **Thyreotoxikóza - symptomatická léčba**
- **Glaukom - lokální léčba**

Registrované kardiologické indikace betablokátorů

účinná látka	HYP	AP	arytmie	sekundární prevence ICHS	CHSS
metoprolol tart.	R	R	R	R	R
metoprolol succ.	R	R	R	R	R
atenolol	R	R	R	R	-
bopindolol	R	R	-	-	-
acebutolol	R	R	R	R	-
betaxolol	R	R	-	-	-
bisoprolol	R	R	-	-	R
celiprolol	R	R	-	-	-
nebivolol	R	-	-	-	R
karvedilol	R	R	-	-	R

Pro nekardiologické indikace – hypertyreóza, profylaxe migrény a funkční srdeční poruchy – je registrován pouze metoprolol tart. nebo succ.

ÚČINKY BETA-BLOKÁTORŮ (1)

- negativně chronotropní efekt:
 - prodloužení plnicího času levé komory
 - zlepšení perfuze koronárního řečiště
- negativně inotropní efekt
- snížení metabolických nároků srdce
- snížení krevního tlaku
- antiarytmické vlastnosti (zvýšení fibrilačního prahu)

ÚČINKY BETA-BLOKÁTORŮ

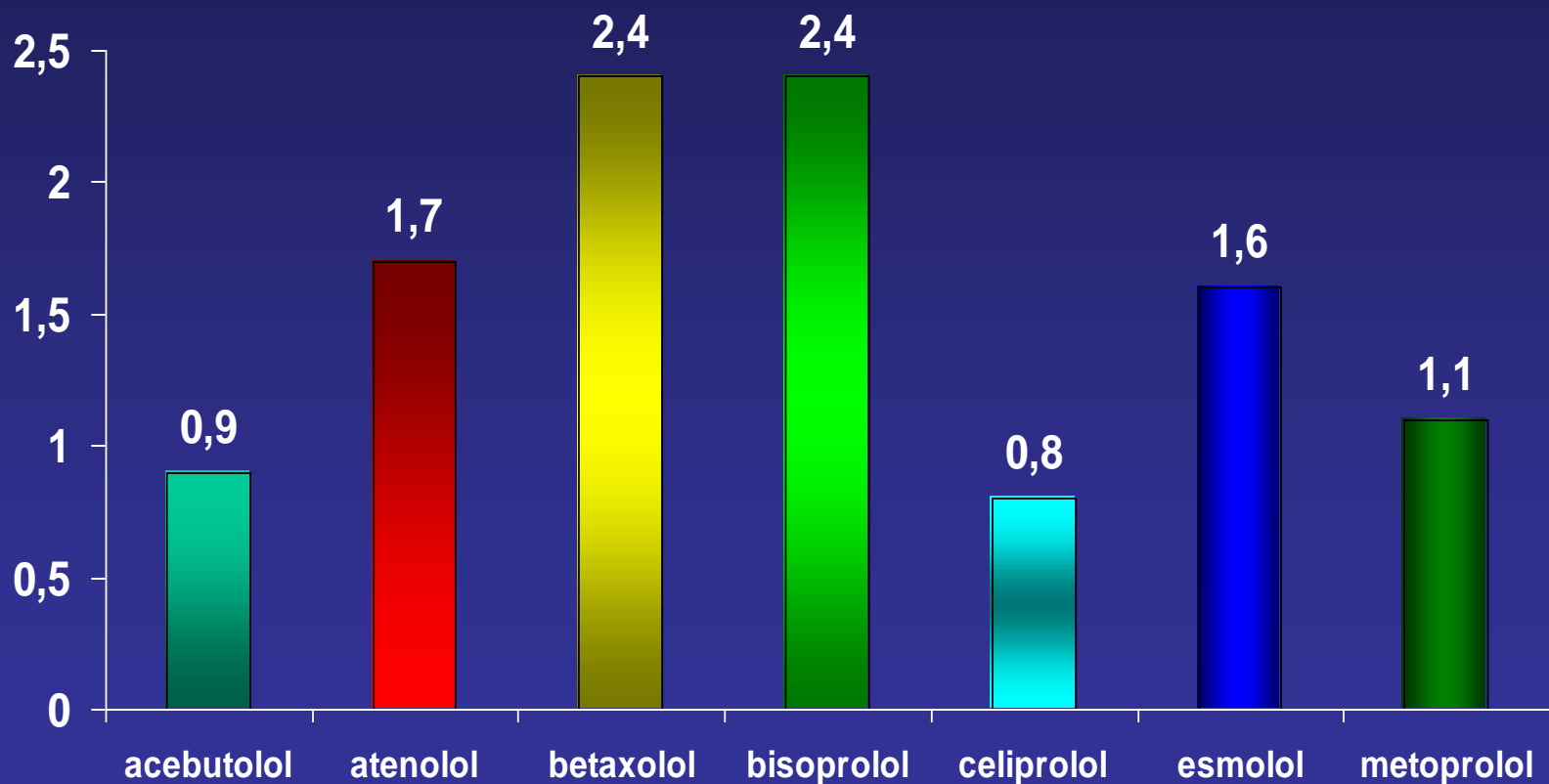
(2)

- **blokáda β_1 juxtaglomerulárních receptorů → snížení produkce reninu**
- **snížení vyplavování katecholaminů v CNS**
- **antioxidační vlastnosti**
- **cytoprotektivní efekt při vysoké hladině katecholaminů**
- **inhibice nadměrné apoptózy**

FARMAKOLOGIE BLOKÁDY β - RECEPTORŮ

- afinita k receptorům β_1 a β_2 – **kardioselektivita**
- přítomnost parciální stimulace receptorů β - **vnitřní sympatomimetická aktivita (ISA)**
- lipofilie vs. hydrofilie
- stabilizace buněčné membrány - **antiarytmický účinek**
- **vazodilatační účinky** (stimulace receptorů β_2 , blokáda receptorů α , uvolnění NO, blokáda kalciových kanálů)

POROVNÁNÍ INDEXŮ SELEKTIVITY U KARDIOSELEKTIVNÍCH BETA-BLOKÁTORŮ

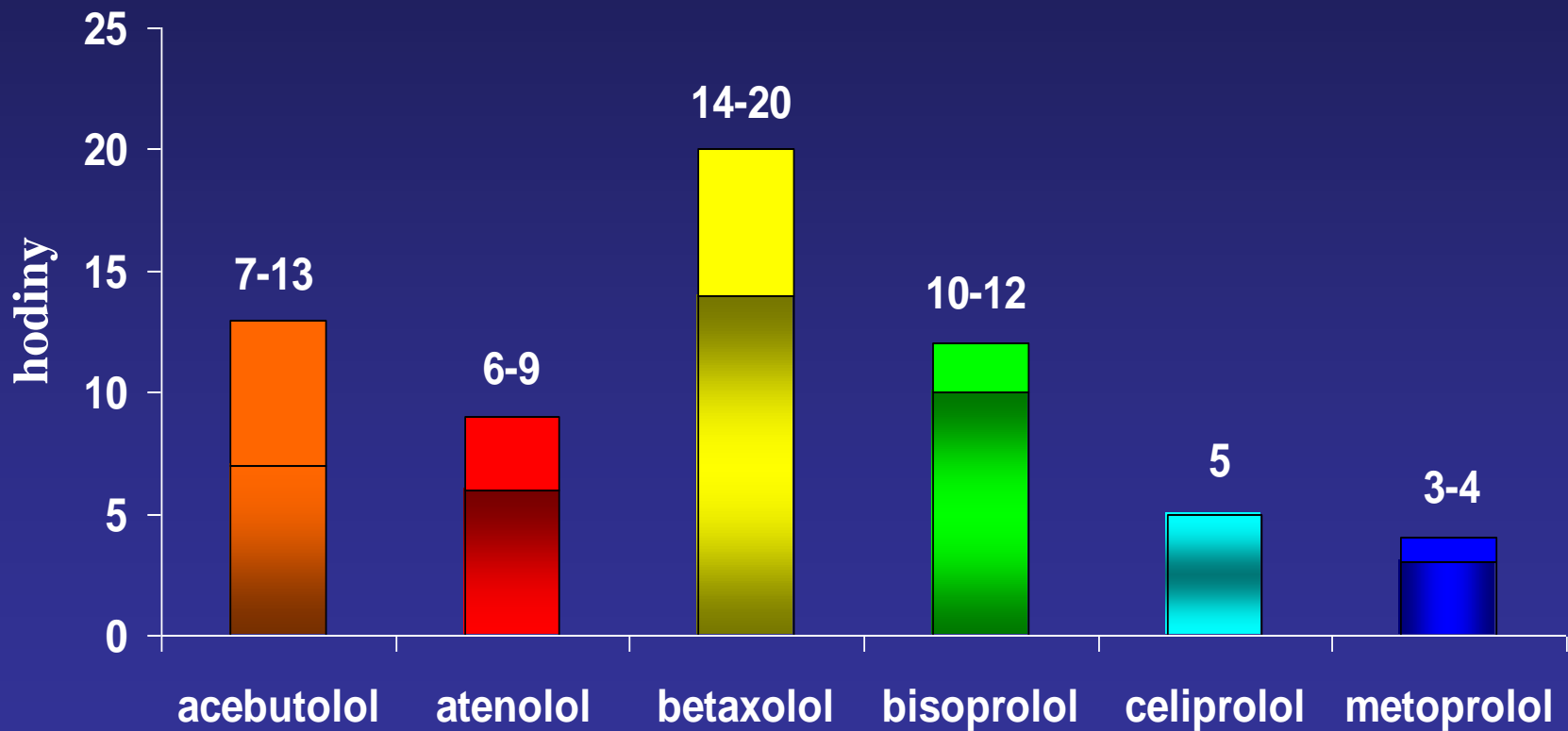


Vlastnosti betablokátorů

ATC kód	účinná látka	beta1	beta2	ISA	alfa1
C07AB02	metoprolol	+	0	0	0
C07AB03	atenolol	+	0	0	0
C07AA17	bopindolol	+	+	+	0
C07AB04	acebutolol	+	0	+	0
C07AB05	betaxolol	+	0	0	0
C07AB07	bisoprolol	+	0	0	0
C07AB08	celiprolol	+	+	+	+
C07AB12	nebivolol	+	0	0	0/+*
C07AG02	karvedilol	+	+	0	+

* mechanismus účinku nebivololu není dosud úplně objasněn, nicméně schopnost blokovat alfa1 adrenoreceptory se jeví jako dostatečně prokázaná.

BIOLOGICKÝ POLOČAS KARDIOSELEKTIVNÍCH BETA-BLOKÁTORŮ



KONTRAINDIKACE BETA-BLOKÁTORŮ

- A-v blokáda II. – III. stupně
- Bradykardie $<50/\text{min.}$
- Hypotenze: STK $<100 \text{ mmHg}$
- Akutní či akutně zhoršené srdeční selhání
- Vazospastická angina pectoris
- Asthma bronchiale

BETA-BLOKÁTORY V LÉČBĚ HYPERTENZE

HLAVNÍ TŘÍDY ANTIHYPERTENZIV

- **diuretika**
- **beta-blokátory**
- **inhibitory ACE**
- **blokátory kalciových kanálů**
- **blokátory receptorů angiotenzinu II (ARB)**
- **alfa- blokátory**
- **centrálně působící látky:**
 - **agonisté alfa₂-receptorů**
 - **agonisté imidazolinových receptorů**
- **přímá vazodilatancia**

ANTIHYPERTENZNÍ ÚČINEK BETA-BLOKÁTORŮ JE KOMPLEXNÍ

- Snížení srdeční frekvence a srdečního výdeje
- Účinek na CNS
- Inhibice uvolňování reninu
- Snížení periferní cévní rezistence (**BB s ISA a kombinované α - a β -blokátorů**)
- Modulace funkce baroreceptorů
- Účinek na presynaptické β -receptory → snížení uvolňování noradrenalinu
- Zmírnění presorické reakce na katecholaminy (při zátěži a stresu)

LÉČENÍ BETA-BLOKÁTORY U HYPERTENZE

Významně snižuje:

- celkovou mortalitu
- kardiovaskulární mortalitu
- kardiovaskulární morbiditu:
 - výskyt IM
 - výskyt srdečního selhání
 - výskyt CMP

SROVNÁNÍ BETA-BLOKÁTORŮ S JINÝMI ANTIHYPERTENZIVY

Beta-blokátory se zdají být horší:*

- méně snižují centrální (aortální) tlak
- méně snižují výskyt CMP (vs. BKK)
- zvyšují výskyt nového DM (vs. BKK a I-ACE)
 - studie CAPPP, ARIC aj.
- u diabetiků (vs BKK a I-ACE)
 - studie CAPPP, LIFE – Diabetic Substudy, INVEST aj.
- při hypertrofii LK (vs. sartany)
 - studie LIFE

* Většinou na základě studií s atenololem podávaným 1x denně, který nemá dostatečně dlouhý biologický poločas

SROVNÁNÍ BETA-BLOKÁTORŮ S JINÝMI ANTIHYPERTENZIVY

Beta-blokátory se zdají být lepší:

- v prevenci vzniku náhlé smrti (vs. diuretika)
 - studie **MAPHY**
- v prevenci vzniku srdečního selhání (vs. BKK)
 - studie **STOP-Hypertension-2, INVEST**

Betablokátory jako antihypertenziva

INDIKACE

Hypertenze se známkami
zvýšené sympatické aktivity,
hyperkinetické cirkulace
Hypertenze v těhotenství
Angina pectoris
Stav po infarktu myokardu
Chronické srdeční selhání
Tachyarytmie

KONTRAINDIKACE

absolutní

Astma bronchiale
A-V blokáda 2. a 3
stupně
a jiné závažné
bradyarytmie

relativní

CHOPN
Sportovci a
fyzicky aktivní
pacienti
Metabolický sy
Intolerance glukózy

DÁVKOVÁNÍ BETA-BLOKÁTORŮ V LÉČBĚ HYPERTENZE

(Jen přípravky t.č. v ČR dostupné)

selektivní

atenolol	1-2x	50/100 mg
betaxolol	1x	10-20 mg
bisoprolol	1x	5-10 mg
metoprolol tart.	1-2x	100/200 mg
metoprolol tart. ret.	1x	100-200 mg
metoprolol succ.	1x	25-200 mg
nebivolol	1x	5-10 mg

selektivní s ISA

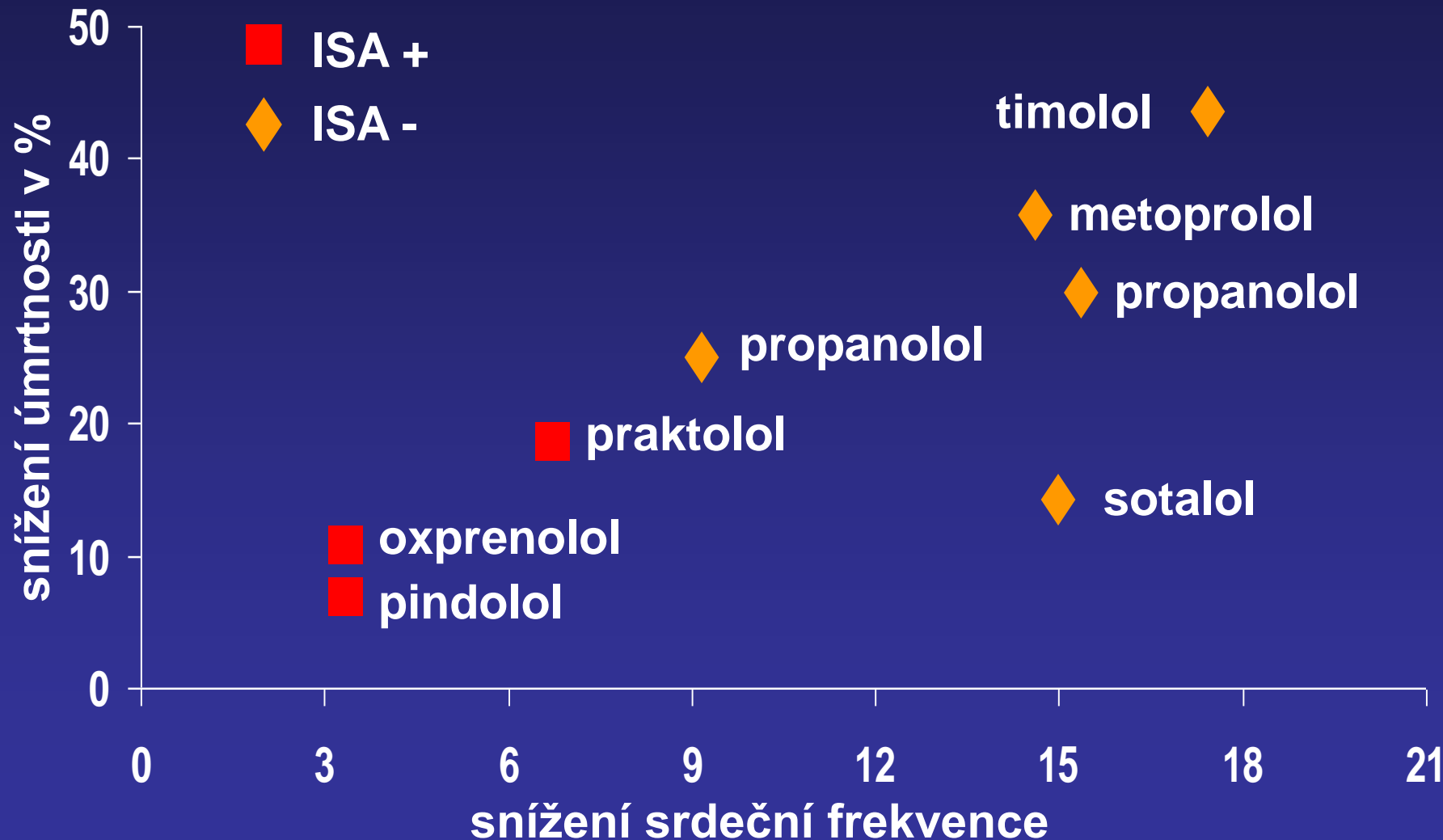
acebutolol	1-2x	400 mg
celiprolol	1x	200-400 mg
carvedilol	2-3x	12,5-25 mg

s kombinovaným

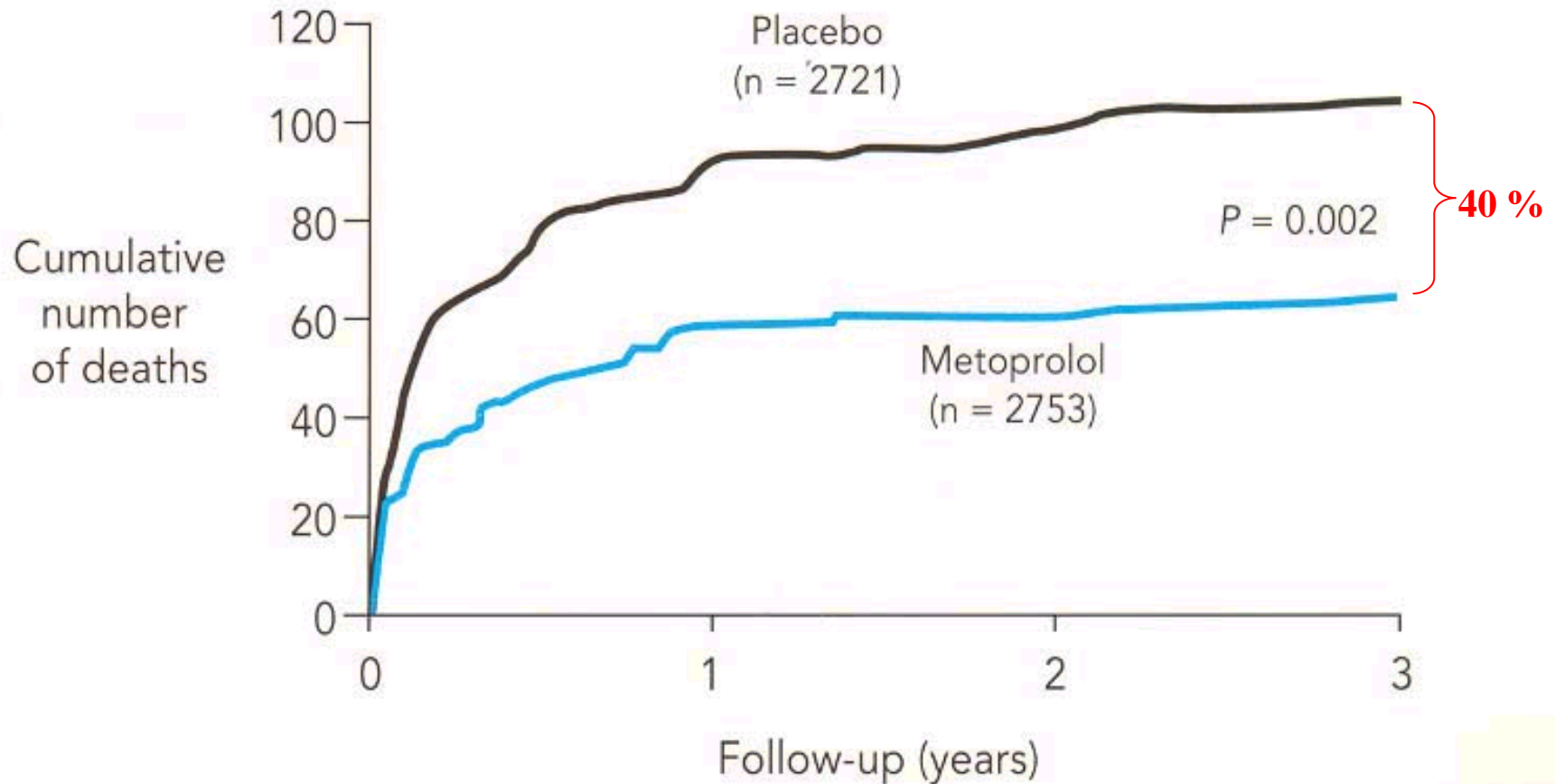
alfa- i beta-účinkem

BETABLOKÁTORY PO IM V SEKUNDÁRNÍ PREVENCI

ZÁVISLOST ÚČINKU BETA-BLOKÁTORŮ V SEKUNDÁRNÍ PREVENCÍ NA POKLESU SF



REDUKCE NÁHLÉ SMRTI PO IM BETA-BLOKÁTORŮ (meta-analýza)



Olsson et al. *Eur Heart J.* 1992;13:28-32.

BETA-BLOKÁTORY V SEKUNDÁRNÍ PREVENCI ICHS

- **Mortalita** **snížení o 25%**
- **Náhlá smrt** **snížení o 40%**
- **Reinfarkty/rok** **snížení o 25 - 30%**

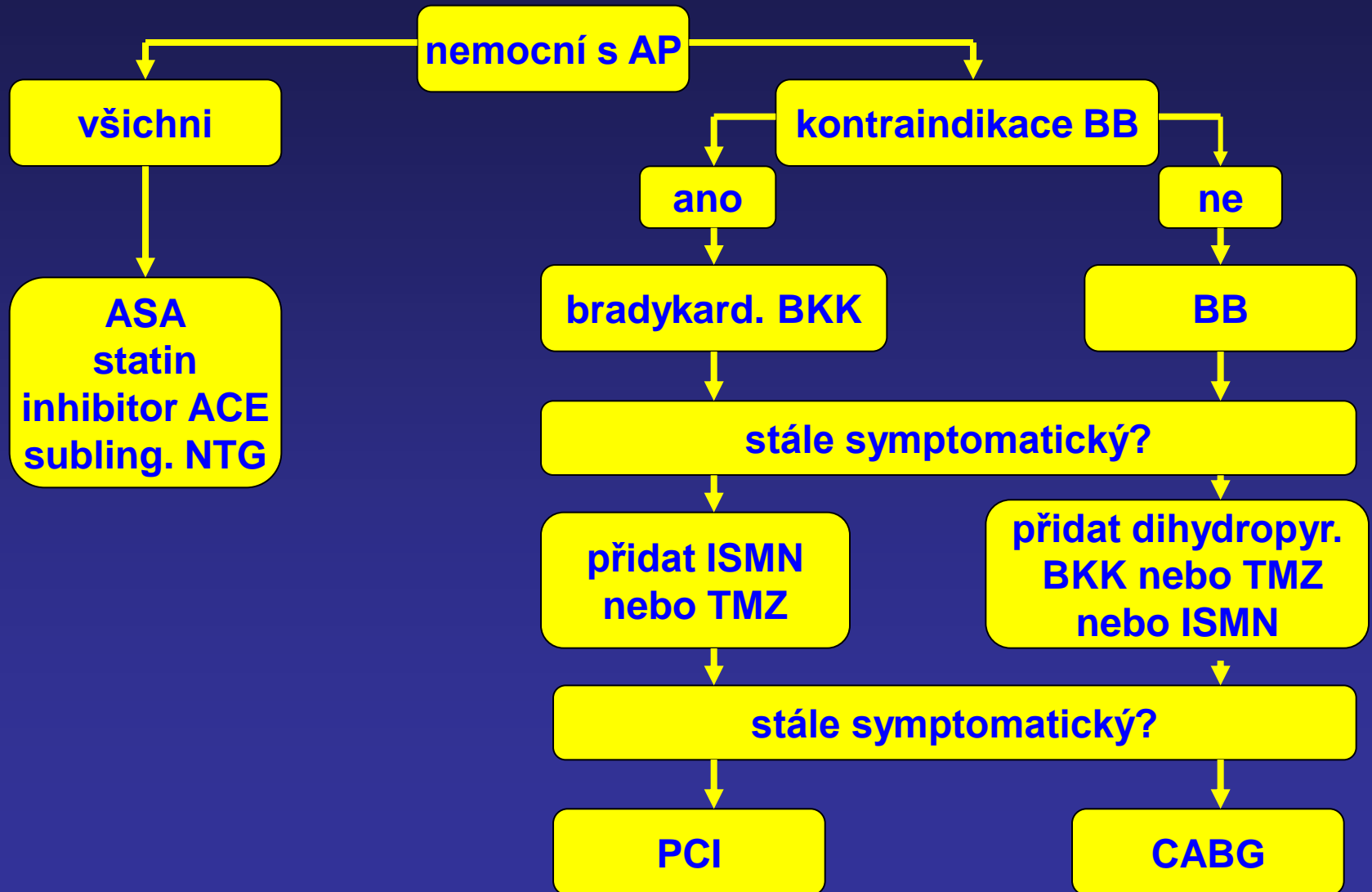
BETABLOKÁTORY PŘI ANGINĚ PEKTORIS

LÉČBA ANGINY PECTORIS

BETA-BLOKÁTORY

- **antianginózní léky první volby**, zejména:
- po infarktu myokardu
- při vysokém tonusu sympatiku (sinusová tachykardie, hyperkinetický oběhový syndrom)
- při hypertenzi
- při tachyarytmiích (pozor na sick-sinus syndrom!)

ALGORITMUS LÉČBY ANGINY PECTORIS



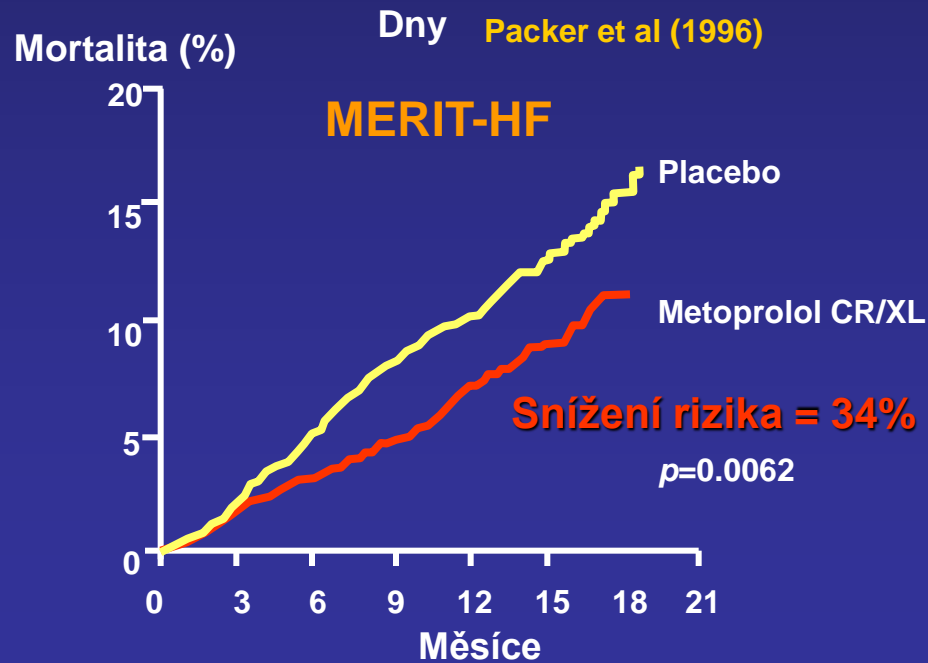
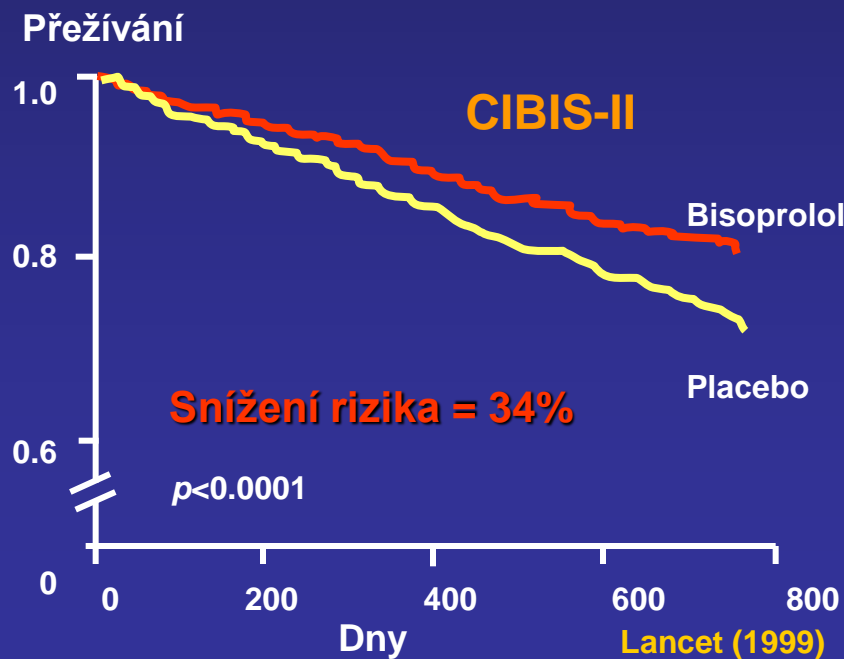
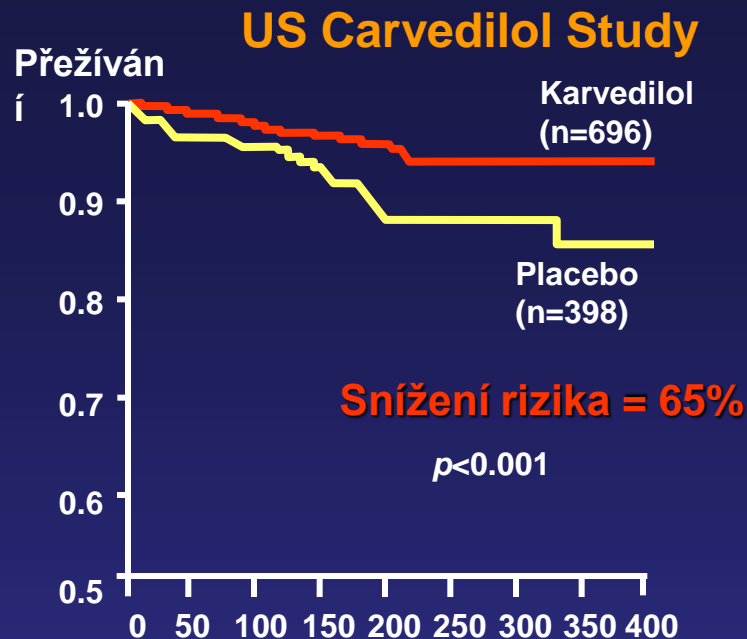
BETABLOKÁTORY PŘI ARYTMIÍCH

BETABLOKÁTORY V LÉČBĚ ARYTMÍÍ

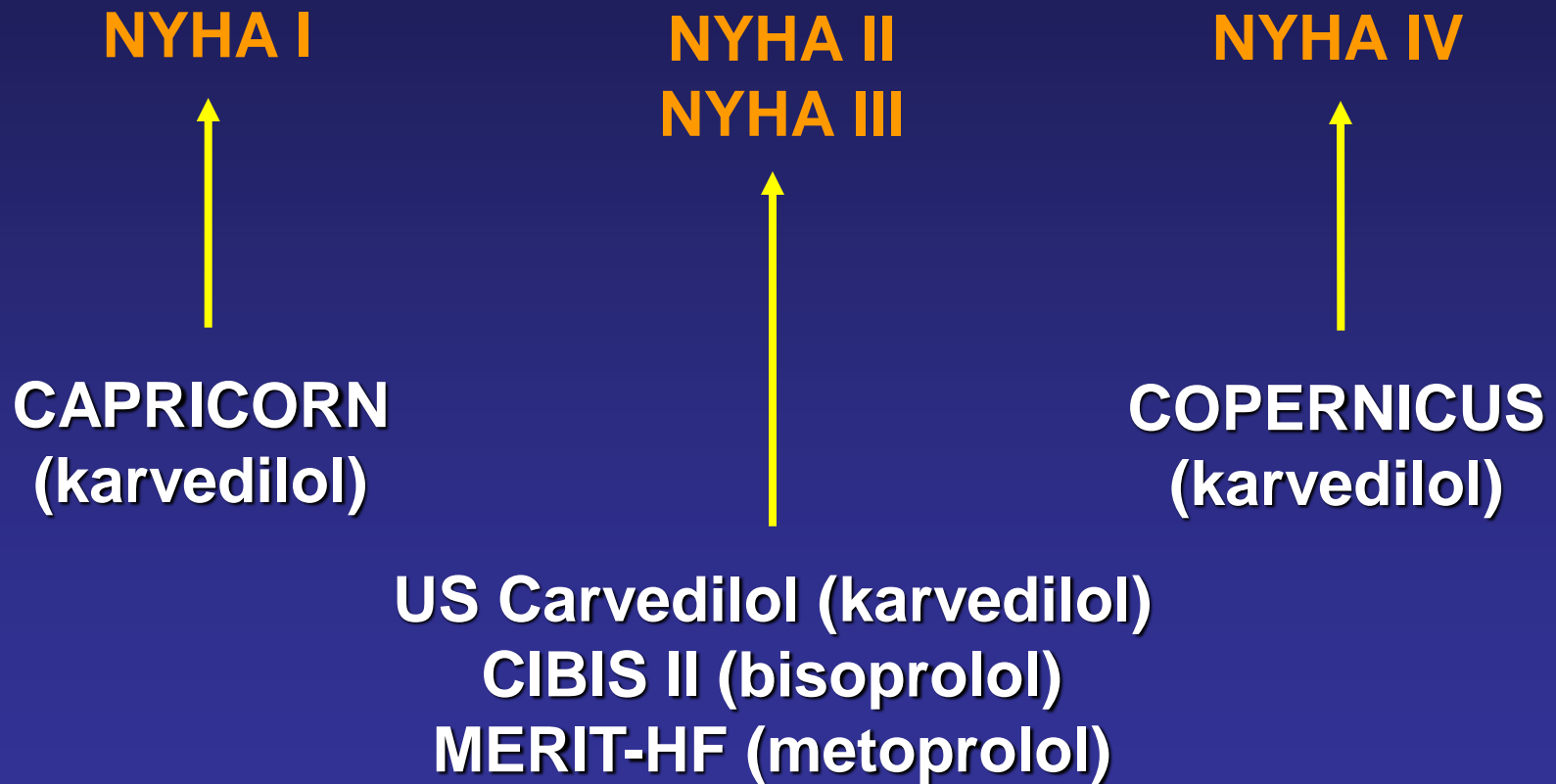
- zvýšení fibrilačního prahu
- snížení tonusu sympatoadrenálního systému
- prevence/léčba komorových arytmíí
- bradykardizující efekt
- kontrola srdeční frekvence při fibrilaci/flutteru síní
- AV-nodální reentry tachykardie
- tachyarytmie při digitalisové intoxikaci

BETABLOKÁTORY PŘI CHRONICKÉM SRDEČNÍM SELHÁNÍ

BETA-BLOKÁTORY PŘI SRDEČNÍM SELHÁNÍ CELKOVÁ MORTALITA



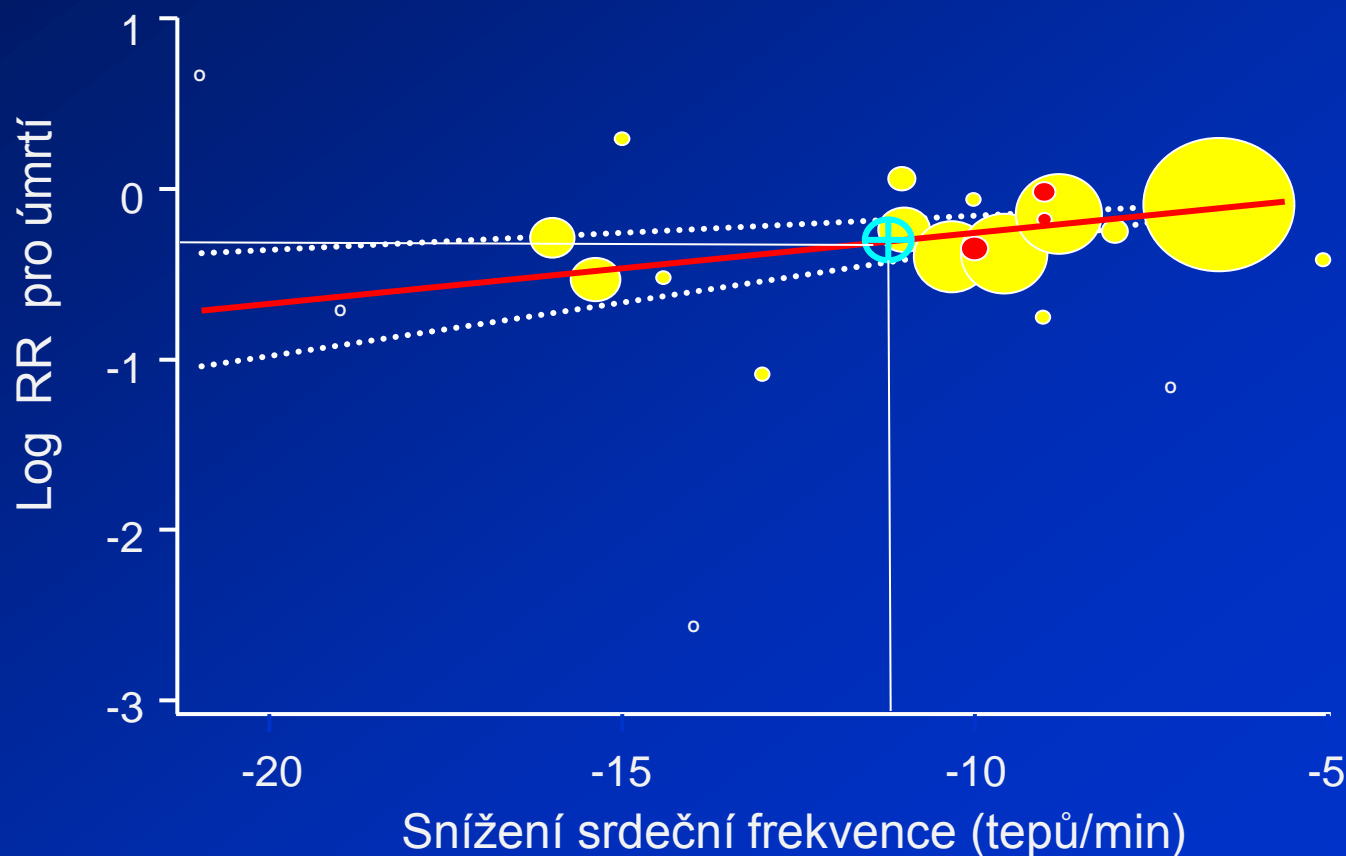
BETA-BLOKÁTORY PŘI SRDEČNÍM SELHÁNÍ



Metaregresní analýza vztahu změny SF a rizika úmrtí studií s BB při chronickém SS

Meta-regresní analýza 23 studií s BB u srdečního selhání (n=19 209 pacientů):

Vliv na mortalitu byl závislý na velikosti poklesu SF, nikoliv na použité dávce BB.
Souhrnný HR pro riziko úmrtí byl 0,76 na každý pokles SF o 12 tepů/min.



BETABLOKÁTORY

V jakých dávkách?

Doporučené denní dávky betablokátorů v léčbě srdečního selhání

Přípravek	Úvodní dávka (mg)	Cílová dávka (mg)
Bisoprolol	1 x 1,25	1 x 10
Carvedilol	2 x 3,125-6,25	2 x 25-50
Metoprolol ZOK	1 x 12,5	1 x 200
Nebivolol	1 x 2,5	1 x 10

ZOK – kinetika nultého řádu (Zero Order Kinetic)

*Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání ČKS 2011.
Cor Vasa 2012;54:e113-e134.*



Děkuji Vám za pozornost