

3. Jaký vliv má použití BB na vazopresory, např. noradrenalin?

- Při použití ve vhodnou dobu (tj. pokud přetrvávající tachykardie přetrvává navzdory tekutinové resuscitaci a kontrole bolesti) může podání BB vést ke snížení dávky vazopresorů bez vyšší potřeby inotropní podpory.
- 4. Jsou plicní onemocnění, jako je např. chronická obstrukční choroba plic nebo astma, absolutní kontraindikací podání BB u kriticky nemocných pacientů?
- Nejsou, jakkoliv je nutná opatrnost s ohledem na možné zhoršení plicních funkcí. Preferovány jsou tzv. kardioselektivní BB.

Klinická farmakologie beta-blokátorů

BB jsou skupinou farmak, která působí jako antagonisté beta-adrenergických receptorů. Tyto léky hrají klíčovou roli v léčbě různých chronických i akutních kardiovaskulárních onemocnění.

Mechanismus účinku

BB kompetitivně inhibují vazbu katecholaminů a sympatomimetik na beta-adrenergické receptory. Tyto receptory se dělí na tři hlavní typy:

1. Beta₁ receptory: Nacházejí se především v srdci, ledvinách a v očích. Blokáda těchto receptorů má negativně chronotropní efekt, negativně inotropní efekt, snižuje krevní tlak, snižuje produkci reninu v ledvinách a snižuje nitrooční tlak.
2. Beta₂ receptory: Jsou přítomné v hladké svalovině cév, dýchacích cest, gastrointestinálního traktu, dělohy, v pankreatu a v játrech. Jejich blokáda vede k bronchokonstrikci, vazokonstrikci, k inhibici glykogenolýzy a ke zvýšení děložních kontrakcí.
3. Beta₃ receptory: Vyskytují se především v tukové tkáni a v močovém měchýři. Jejich blokáda indukuje lipolýzu a snižuje frekvenci močení. Klinický význam lipolýzy je však zanedbatelný.

Klasifikace beta-blokátorů

BB je možné klasifikovat podle selektivity jejich vazby na beta₁ a beta₂ receptory, podle parciální agonistické aktivity (vnitřní sympatomimetická aktivita, ISA) a podle přítomnosti vazodilatačního účinku. Zástupci jednotlivých klasifikačních kategorií jsou shrnuti v tabulce 1.

Tab. 1. Klasifikace beta-blokátorů podle typu účinku

Skupina	Léčivo
Neselektivní beta-blokátory bez ISA	propranolol, metipranolol, sotalol
Neselektivní beta-blokátory s ISA	pindolol, bopindolol, acebutolol, celiprolol
Kardioselektivní beta-blokátory bez ISA	atenolol, metoprolol, betaxolol, bisoprolol, esmolol, landiolol
Kardioselektivní beta-blokátory s ISA	acebutol
Beta-blokátory s vazodilatačním účinkem	karvedilol, labetalol, celiprolol, nebivolol

Neselektivní BB účinkují na beta₁ a beta₂ receptory současně, zatímco kardioselektivní BB působí převážně na beta₁ receptory. Selektivita není kategorická vlastnost, ale každý BB má různý poměr selektivity, resp. neselektivity a žádný BB není absolutně kardioselektivní. Mezi BB s nejvyšší beta₁ selektivitou patří především bisoprolol, nebivolol a v akutní medicíně používaný esmolol a landiolol. Působení na beta₂ receptory je spojeno s výskytem nežádoucích

účinků, především se vznikem bronchospasmu. Neselektivní BB bývají označovány jako BB 1. generace, zatímco kardioselektivní jako BB 2. generace.

BB s vnitřní sympatomimetickou aktivitou mají parciální agonistickou aktivitu. Zmírňují tak negativně chronotropní a bronchokonstrikční efekt BB. Tato zdánlivá výhoda však reálně nepřináší žádný doprovodný pozitivní efekt a z hlediska urgentní a intenzivní medicíny se obecně jeví efektivnější a bezpečnější mít k dispozici látku s jedním dominantním účinkem s možností přesného dávkování.

Vazodilatační účinek BB je aditivním účinkem zejména v léčbě hypertenze a srdečního selhávání. Je zprostředkovaný různým mechanismem, a to alfa₁ blokádou (karvedilol a labetalol), alfa₂ blokádou a beta₂ agonistickým účinkem (celiprolol) a stimulací produkce oxidu dusnatého (nebivolol). BB s tímto účinkem bývají označovány jako BB 3. generace.

Farmakokinetika

Jednotlivé BB mají mírné odlišnosti v absorpci, metabolismu i v eliminaci. Z hlediska farmakokinetiky je nejzásadnější rozdělení BB na lipofilní a hydrofilní.

Pro lipofilní BB je typické, že:

- pronikají hematoencefalickou bariérou do centrálního nervového systému,
- eliminují se především játry,
- rychleji se vstřebávají v gastrointestinálním traktu,
- metabolizují se prostřednictvím cytochromu CYP450.

Důsledky těchto farmakokinetických charakteristik jsou, že vyvolávají centrální nežádoucí účinky, jako jsou únava, deprese a nespavost. Mají nízkou biologickou dostupnost vzhledem k vysokému odbourávání při prvním průtoku játry a mohou se kumulovat při hepatální dysfunkci a při interakci prostřednictvím cytochromu CYP450.

Pro hydrofilní BB je naopak typické, že:

- nepronikají hematoencefalickou bariérou do centrálního nervového systému,
- vylučují se dominantně ledvinami a lze je dialyzovat,
- mají delší biologický poločas (kromě esmololu s velmi krátkým a landiololu s ultrakrátkým poločasem).

Hydrofilní vlastnosti jsou považovány za příznivější pro použití v běžné i akutní medicíně. Je ale potřeba počítat s jejich kumulací v případě poškození funkce ledvin.

Některé BB jsou smíšené a stojí na pomezí obou skupin. Tabulka 2 shrnuje příklady BB v jednotlivých skupinách.

Tab. 2. Příklady beta-blokátorů podle lipofility

Skupina	Léčivo
Lipofilní beta-blokátory	propranolol, acebutolol, metoprolol, nebivolol, karvedilol, betaxolol
Hydrofilní beta-blokátory	atenolol, sotalol, labetalol, esmolol, landiolol
Smíšené beta-blokátory	bisoprolol, celiprolol