

POUŽITÍ BETABLOKÁTORŮ U NEMOCNÝCH S DIABETES MELLITUS

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.¹, prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.²

¹I. interní kardiologická klinika MU a FN u svaté Anny, Brno

²Interní kardiologická klinika MU a FN Brno

Je podán přehled použití betablokátorů (BB) u nemocných se srdečním onemocněním, kteří mají současně diabetes mellitus (DM). Vzhledem k možným metabolickým následkům léčby betablokátory nebo zastření některých varovných signálů hypoglykemie musíme vždy zvážit indikaci betablokátorů, které u mnoha nemocných s kardiovaskulárním postižením mají významný vliv na snížení úmrtnosti. Zde vždy musí ošetřující lékař zvážit prospěch léčby oproti jejímu riziku.

Klíčová slova: betablokátory, hypertenze, srdeční selhání, ICHS, arytmie a diabetes mellitus.

USE OF BETA-BLOCKERS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

The article presents a review of beta-blocker use (BB) in patients with heart disease who suffer also from diabetes mellitus (DM). With regard to possible metabolic consequences of treatment with beta blockers and concealing of some of warning signals of hypoglycaemia we always should consider indication of beta blockers, that may have in many patients with cardiovascular disease significant influence on mortality decrease. Physicians must always in these cases evaluate benefit of the treatment in comparison to its risk.

Key words: beta-blockers, hypertension, heart failure, coronary heart disease, arrhythmia, diabetes mellitus.

Interní Med. 2008; 10(3): 126–128

Mechanismus účinku betablokátorů

Většina léčebných účinků je dána bloádou beta 1 receptorů („kardioselektivita“), naopak větší počet specifických vedlejších účinků je dán bloádou beta 2 receptorů. Beta 1 receptory se vyskytují postsynapticky především v srdci, dále v gastrointestinálním traktu, v ledvinách a v tukových buňkách. Beta 2 receptory jsou umístěny postsynapticky především v bronchiálním traktu, cévách, děloze, pankreatu, játrech a také ve žlázách s vnitřní sekrecí. Ovlivnění beta 3 receptorů v tukové tkáni nebo myokardu zatím není klinicky ověřeno.

Vnitřní sympatomimetická aktivita (ISA) některých preparátů vyplývá z podobnosti jejich molekulární struktury se strukturou sympatomimetik. Betablokátory s ISA mohou způsobit po navázání na beta receptor jeho strukturální změnu analogickou změně vyvolané atomisty, a proto jsou také někdy označovány jako parciální agonisté.

Mechanismus účinku betablokátorů zahrnuje více biologických efektů:

- snížení minutového srdečního výdeje
- inhibice tvorby reninu a snížení aktivity centrálního sympatického tonu
- snížení periferní sympatické aktivity a změna citlivosti baroreceptorů
- snížení uvolňování noradrenalinu a zvýšení uvolňování prostaglandinů
- snížení presorické odpovědi na katecholaminy při námaze a stresu.

Nepříznivé metabolické účinky betablokátorů jsou dány snížením inzulínové rezistence, nepříznivým ovlivněním lipidového metabolismu a zhoršením glukózové tolerance (1, 7, 9, 14).

KARDIOVASKULÁRNÍ INDIKACE BETABLOKÁTORŮ A DM Hypertenze

Betablokátory patří k šesti základním lékovým skupinám, které byly Světovou zdravotnickou organizací označeny jako léky první volby hypertenze. Indikace a kontraindikace BB u hypertenze ukazuje tabulka 1 (ESH/ESC 2007).

Jak je z tabulky zřejmé, právě nemocní s metabolickým syndromem, porušenou glukózovou tolerancí a diabetes mellitus mají relativní kontraindikaci jejich podávání. V mnoha multicentrických studiích právě použití betablokátorů v léčbě hypertenze vedlo ke zhoršení metabolického syndromu a vzniku nového DM, i když při přímém srovnání dvou BB byl výhodnější neselektivní carvedilol oproti selektivním BB. Ale i přesto jednoznačně platí, že u nekomplikované hypertenze nemocných s cukrovkou betablokátory nebudeme podávat. Zvolíme jinou metabolicky neutrální léčbu, např. léky blokující systém renin-angiotenzin či blokátory vápníkových kanálů (2, 5, 8).

Chronické srdeční selhání

Pozitivní účinky blokady beta receptorů u chronického srdečního selhání jsou:

1. snížení anaerobní glykolýzy a vzestup oxidativní fosforylace. Vzestup energetické rezervy se projevuje zlepšením systolické funkce.
2. zvýšení senzitivity beta 1 i beta 2 receptorů s následným zvýšením stažlivosti
3. ochrana myokardu před toxickými účinky katecholaminů
4. snížení aktivity renin-angiotenzinového systému.

Dnes patří betablokátory mezi základní léky chronického srdečního selhání, a to bisoprolol, carvedilol, metoprolol ZOK a nebivolol. Při provedení metaanalýzy studií se srdečním selháním nemocných se současným DM se jednoznačně ukázalo, že tyto nemocní vysoce profitují z léčby BB stejně jako nemocní bez DM, i když diabetici mají o něco horší celkovou prognózu. Analýza studie MERIT_HF, kdy autoři srovnali účinky selektivního metoprololu ZOK v léčbě chronického srdečního selhání ve srovnání s placebem jak ve skupině nemocných bez DM, tak ve skupině s DM, ukázala, že riziko hospitalizací pro srdeční selhání je vyšší u diabetiků než u nemocných bez DM, a to o 76 %, a použití metoprololu snížilo riziko hospitalizací o 37 %. Při srovnání tří základních studií s BB u chronického srdečního selhání – MERIT_HF, COPENICUS a CIBIS II byl obdobný příznivý efekt pozorován i po carvedilolu či bisoprololu, a dokonce více nežádoucích účinků bylo pozorováno v placebové skupině.

Proto u nemocných se srdečním selháním budou výše uvedené BB vždy indikovány i v případě současného výskytu DM. Pouze si musí ošetřující lékař uvědomit nutnost přísnějších kontrol glykemie u těchto nemocných (3, 4, 10, 11, 15).

Ischemická choroba srdeční Akutní infarkt myokardu

Betablokátory při stabilizovaném hemodynamickém stavu u akutního infarktu jsou vždy indikovány, pokud nejsou absolutně kontraindikovány (astma bronchiale, bradykardie, AV blokády, těžké formy chronické obstrukční plicní nemoci). Při podrobnějším rozboru preventivních studií po infarktu

Tabulka 1. ESH/ESC doporučení 2007

stavy podporující užití	angina pectoris, stavy po infarktu myokardu, srdeční selhání (BIS, CAR, MET ZOK, NEB) s titrací, těhotenství, tachyarytmie, glaukom
relativní kontraindikace	CHOPN, ICHDK, bradykardie pod 50/min., metabolický sy, porušená glukózová tolerance, diabetes mellitus, sportovci a fyzicky aktivní osoby
absolutní kontraindikace	astma bronchiale AV blokády II. a III. stupně
BIS = bisoprolol; CAR = carvedilol; MET ZOK = metoprolol ZOK; NEB = nebivolol; CHOPN = chronická obstrukční choroba plicní; ICHDK = ischemická choroba dolních končetin	

Tabulka 2. Vedlejší účinky betablokátorů

Klinické	Laboratorní
únava	
chladné končetiny, parestézie, klaudikace	zvýšení glykemie
poruchy spánku	snížení inzulínové senzitivity
deprese	vzestup triglyceridů
krátký dech	vzestup LDL cholesterolu
poruchy potence	snížení HDL cholesterolu
poruchy A–V vedení	zvýšení draslíku
bradykardie	zvýšení CPK (neselektivní s ISA)
závratě	trombocytopenie

myokardu zjistíme, že největší užitek z léčby BB budou mít nemocní starší 60 let, trpící komorovými extrasystolami a arytmiemi. Podobně jako u chronického srdečního selhání nemocní s DM, kteří po infarktu myokardu dostávali BB, měli nižší výskyt náhlé smrti, reinfarktů a srdečního selhání. Podávání BB je základní léčbou v sekundární prevenci po IM i pro nemocné s diabetes mellitus (6).

Angina pectoris

Antianginózní účinek betablokátorů je především v potlačení sympatoadrenergické aktivity, čímž dojde ke snížení tepové frekvence i srdeční zátěži. K jejich účinku přispívá i současně snížení krevního tlaku. Při antianginózní terapii betablokátor je využíván i jejich antiarytmický efekt.

V léčbě anginy pectoris a ischemické choroby srdeční betablokátor platí obecné pravidlo, že dávkování preparátů by mělo být častější než dávkování u hypertenze. Ovšem zde opět platí, že u diabetiků budeme zvažovat prospěch vs riziko a budeme na prvním místě volit revaskularizační léčbu, volbu antagonistů vápníkových kanálů či nitrátů. Teprve stavy po IM a srdeční selhání jsou jasnou indikací podání

BB u těchto nemocných. Rigidní návody však nemají smysl, protože odpověď jednotlivých nemocných na léčbu betablokátorů se může výrazně lišit (7, 10, 12).

Arytmie

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. Betablokátor ovlivňuje jak tvorbu, tak vedení vzruchu, a to především v sinusovém a síňokomorovém uzlu, kde snižují prostup vápníku přes membránu do buněk. Betablokátor mohou potlačovat „reentry-tachykardie.“ Dlouhodobý účinek betablokátorů se projevuje snížením tepové frekvence, prodloužením efektivní refrakterní fáze síní, prodloužením A-H periody, vznikem AV blokády různého stupně či prodloužením QT intervalu. Jsou také jednoznačně indikovány v prevenci náhlé smrti u akutního koronárního syndromu. Takže opět zde platí, že kde je arytmie hemodynamicky závažná nebo se špatnou prognózou, stejně tak i u diabetiků je léčba BB plně indikovaná (14, 16).

Nežádoucí účinky

a kontraindikace betablokátorů

V případě diabetes mellitus 1. typu musíme velmi přesně kompenzovat cukrovku, aby nedocházelo k hypoglykemickým stavům, které by u nemocného beroucího BB nemusely být včas poznány. Ostatní častější klinické a metabolické nežádoucí účinky BB ukazuje tabulka 2.

Kontraindikace BB vyplývají z jejich nežádoucích účinků a jsou všeobecně známé. Všechny typy BB (i selektivní) mohou vyvolat bronchospasmus, a proto jsou kontraindikovány u bronchiálního astmatu. Další kontraindikace BB jsou bradykardie pod 50 tepů za minutu, závažné sinoatriální blokády, atrioventrikulární blokády II. a III. stupně, hypotenze a akutní srdeční selhání. U vazospastické Prinzmetalovy anginy pectoris, pokud není zavedena intenzivní koronárně vazodilatační terapie (nitráty, CAA), jsou také BB kontraindikovány. V monoterapii jsou kontraindikovány u feochromocytomu. Diabetes mellitus nepatří mezi absolutní kontraindikace podání BB, pouze zvažujeme stavy, kdy riziko vzniku či zhoršení cukrovky je vyšší než příznivé účinky BB na mortalitu (13, 14, 16).

Závěr

Betablokátor patří mezi účinné kardiovaskulární léky, které jsou výhodné i u nemocných s diabetes mellitus. V indikaci hypertenze však volíme ty léky, které mají příznivý metabolický účinek, a BB zde nejsou lékem volby. Naopak u nemocných se srdečním selháním, po infarktu myokardu a při závažných arytmiích jejich jasně pozitivní vliv převládá nad méně příznivým metabolickým efektem. Pouze u DM 1. typu musíme dát pozor na možné zastření hypoglykemie.

Práce byla vypracována v rámci Výzkumného záměru MŠMT – MSM 0021622402.

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC

1. interní kardiologická klinika MU a FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
e-mail: jiri.vitovec@fnusa.cz

Literatura

- Antonová P. Betablokátor, Remedia 2003; 13: 125–130.
- Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292: 2227–2236.
- Bultas J. Mízi další kontraindikace betablokátorů? JACC-CZ 2001; 3: 309–310.
- Deedwania, PC, Giles, TD, Klibaner M et al. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: Experiences from MERIT-HF. Am Heart J 2005; 149: 159–167.
- ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. Journal of Hypertension 2007; 25: 1751–1762.
- Fonarow, GC. Practical considerations of h-blockade in the management of the post-myocardial infarction patient. Am Heart J 2005; 149: 984–993.
- Janoušek S. Betablokátor v klinické praxi. Causa subita 2003; 6: 461–465.
- Linhart A, Golán L, Aschermann M. Betablokátor v léčbě arteriální hypertenze. Proč patří mezi léky první volby? Kardiolog Rev 2001; 3: 186–192.

- López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. Eur Heart J 2004; 25: 1341–1362.
- Málek F. Betablokátor v terapii ischemické choroby srdeční a chronického srdečního selhání. Interní Med. 2000; 2: 280–283.
- Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF for the COMET investigators: Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. Lancet 2003; 362: 7–13.
- Špinar J, Vítovec J. Ischemická choroba srdeční. Grada Praha 2003, s. 361.
- The task force on diabetes and cardiovascular disease. Guidelines on diabetes. Pre-diabetes and Cardiovascular Disease: Full text Europ Heart J 2007; 28: 2–72.
- Vítovec J, Špinar A kol. Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění 2. vydání. Grada Praha 2004: s. 248.
- Vítovec J, Špinar J. Betablokátor v léčbě chronického srdečního selhání. Jak převést výsledky klinických studií do lékařské praxe. Vnitřní lék. 2000; 46: 161–165.
- Task Force Members. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. Europ Heart J 2004; 25: 1341–1362.