



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY



ČESKÁ SPOLEČNOST
KARDIOVASKULÁRNÍ
CHIRURGIE

ČESKÁ SPOLEČNOST KARDIOVASKULÁRNÍ CHIRURGIE
CZECH SOCIETY FOR CARDIOVASCULAR SURGERY

Ročník | Volume 67 • Supplementum | Supplement 2 • May | Květen 2025

ISSN 0010-8650 (print), ISSN 1803-7712 (online)

Cor et Vasa

SUPPLEMENTUM 2

Betablokátory v kardiovaskulární medicíně: Souhrn současných znalostí

Editor: Miloš Táborský

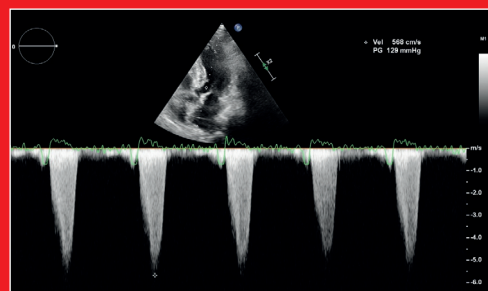
**Současný pohled na betablokátory
v terapii srdečního selhání**

**Betablokátory v sekundární prevenci infarktu
myokardu s ohledem na aktuální výsledky
studií ABYSS a REDUCE-AMI**

Betablokátory v léčbě hypertenze

Betablokátory u poruch srdečního rytmu

**Současné postavení betablokátorů
v akutní kardiologii**



Typický tvar dopplerovského CW signálu při obstrukci
ve výtokovém traktu levé komory.
(Hnát T, Kala P, Vondráková D, Ošťádal P. Současné postavení
betablokátorů v akutní kardiologii. Přehledový článek, str. 33–39).

Vydáno u příležitosti XXXIII. sjezdu České kardiologické společnosti

Cor et Vasa

S PŘÍLOHOU Kardio

Časopis České kardiologické společnosti a České společnosti kardiovaskulární chirurgie *Cor et Vasa* vychází šestkrát ročně a pokrývá všechny aspekty kardiologie, angiologie, kardiovaskulární chirurgie, kardiovaskulárního zobrazování, pediatrické kardiologie, hypertenze, kardiovaskulární prevence a některé z aspektů intervenční radiologie.

Obsahuje úvodníky, původní sdělení, přehledové články i krátká sdělení z klinické a experimentální kardiologie. Počínaje rokem 2012 jsou v *Cor et Vasa* publikovány také souhrny (5 000 slov) z doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti, připravené předními českými odborníky. Od roku 2025 časopis *Cor et Vasa* **nepřijímá kazuistiky**. Pokud byste měli zájem, můžete své kazuistiky zaslat do sesterského časopisu *Cor et Vasa Case Reports*, který najdete na adrese <https://www.kardio-cz.cz/coretvasa-case-reports/>.

Příloha *Cor et Vasa Kardio* přináší recenze knih, abstrakta z vybraných kongresů, zprávy z kongresů a konferencí, voleb a diskusí, polemiky, komentáře, informace z České kardiologické společnosti, České společnosti kardiovaskulární chirurgie a Evropské kardiologické společnosti i aktuální mezinárodní zprávy a témata.

Príspevky jsou publikovány v češtině, slovenštině anebo v angličtině.

Časopis vychází ve dvou verzích se stejným obsahem: online a tištěné verzi. *Cor et Vasa* je dostupná v plném rozsahu také na webu ČKS.

Cor et Vasa je citována v databázích EMBASE, Scopus, Bibliographia medica Čechoslovaca, ESC Search Engine, Emerging Sources Citation Index společnosti Thomson and Reuters, Web of Science a Journal Citation Reports – impakt faktor 0,1 za r. 2023.

Príspevky do časopisů zpracované podle pokynů autorů zasílejte prosím prostřednictvím systému ACTAVIA – vstup do něj je na adrese: <http://actavia.e-coretvasa.cz/>. Príspevky do Kardia můžete zasílat také na adresu vedoucího redaktora nebo odpovědné redaktorky.

Tento časopis je publikován v režimu tzv. otevřeného přístupu k vědeckým informacím (open access) a je distribuován pod licencí Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY-NC 4.0), jež umožňuje nekomerční distribuci, reprodukci a změny, pokud je původní dílo řádně ocitováno. Není povolena distribuce, reprodukce nebo změna, která není v souladu s podmínkami této licence.

Vydavatel neodpovídá za údaje a názory uvedené autory v jednotlivých příspěvcích ani za faktickou a jazykovou stránku inzercí.

Adresa pro korespondenci s vedoucím redaktorem časopisu *Cor et Vasa*
Prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., FESC, FACC (vedoucí redaktor)
II. interní klinika kardiologie a angiologie,
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice,
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2, Česká republika
E-mail: Aschermann@seznam.cz, Aschermann@e-coretvasa.cz

Vydavatel

Česká kardiologická společnost, z. s.
Netroufalky 6b, 625 00 Brno

Předseda

Prof. MUDr. Petr Ošťádal, Ph.D., FESC

Odpovědná redaktorka

Mgr. Klára Procházková
Tel.: +420 607 932 545
E-mail: ProchazkovaKlara@email.cz,
redakce@e-coretvasa.cz

Inzerce

Mgr. Denisa Ebelová
Tel.: +420 725 777 880
E-mail: ebelova@kardio-cz.cz

Distribuce, předplatné

Distribuce vydaných čísel bude zajištěna cestou mailingu všem členům společnosti.

Pro členy ČKS je roční předplatné tištěného časopisu 2 400 Kč, pro nečleny ČKS 3 000 Kč, v případě zájmu kontaktujte prosím paní Mgr. Denisu Ebelovou: ebelova@kardio-cz.cz

Vydavatel neručí za kvalitu a účinnost jakéhokoli výrobku nebo služby nabízených v reklamě nebo jiném materiálu komerční povahy.

Pre-press

Studio Franklin Praha
E-mail: franklin@franklin.cz

Tisk

Tiskárna Knopp s.r.o.
Nové Město nad Metují

Cor et Vasa

WITH SUPPLEMENT

Kardio

Cor et Vasa, the journal of the Czech Society of Cardiology and Czech Society for Cardiovascular Surgery, publishes 6 times a year and covers all aspects cardiology, angiology, cardiovascular surgery, cardiovascular imaging, pediatric cardiology, hypertension, cardiovascular prevention and some aspects of interventional radiology.

It features editorial, original articles, review articles, as well as short communications from clinical and experimental cardiology. Beginning 2012, *Cor et Vasa* has also been publishing summaries (5 000 words) of the European Society of Cardiology guidelines, developed by leading Czech experts in the field. Beginning 2025, *Cor et Vasa* **does not accept case reports**. Should you be interested in publishing a case report, please submit your contribution to *Cor et Vasa Case Reports*, a sister journal of *Cor et Vasa*, to be accessed at <https://www.kardio-cz.cz/coretvasa-case-reports>.

Its supplement, *Cor et Vasa Kardio* offers book reviews, abstracts from elected congresses and conferences, elections and discussions, polemics, commentaries, information from the Czech Society of Cardiology, Czech Society of Cardiovascular Surgery and European Society of Cardiology as well as topical international news items.

Contributions appear in the Czech, Slovak or English language.

The journal publishes in two version with identical contents: online and printed versions. Fulltext *Cor et Vasa* is also available at the Czech Society of Cardiology website.

Cor et Vasa is indexed in the EMBASE, Scopus, Bibliographia medica Čechoslovaca, ESC Search Engine databases, Emerging Sources Citation Index, the indexing database of Thomson and Reuters, Web of Science, and Journal Citation Reports – impact factor 0.1 for year 2023.

Please submit your contributions formatted as per Instructions to Authors through the ACTAVIA editorial system to be entered at <http://actavia.e-coretvasa.cz/>. Contributions to *Kardio* can also be submitted to Editor-in-Chief or Managing Editor.

This is an open access journal distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY-NC 4.0), which permits non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original publication is properly cited. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

The Publisher cannot be hold responsible for data or opinions presented by authors in their individual contributions or the factual and linguistic aspects of advertising material.

Address for correspondence with the Editor-in-Chief of *Cor et Vasa*

Prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., FESC, FACC (Editor-in-Chief)
2nd Department of Internal Medicine – Cardiology and Angiology
School of Medicine I, Charles University and General University Hospital
U Nemocnice 2, 128 08 Prague 2, Czech Republic
E-mail: Aschermann@seznam.cz, Aschermann@e-coretvasa.cz

Published 6 times a year (+ 3 supplements)
Permission E 18519 granted by the Ministry of Culture of the Czech Republic.
ISSN 0010-8650 (print), ISSN 1803-7712 (online)
© 2025, ČKS.

Publisher

Česká kardiologická společnost, z. s.
Netroufalky 6b, 625 00 Brno

President

Prof. MUDr. Petr Ošťádal, Ph.D., FESC

Managing Editor

Mgr. Klára Procházková
Tel.: +420 607 932 545
E-mail: ProchazkovaKlara@email.cz,
redakce@e-coretvasa.cz

Advertising information

Mgr. Denisa Ebelová
Tel.: +420 725 777 880
E-mail: ebelova@kardio-cz.cz

Distribution, subscription

Published issues will be distributed to all society members through regular mail.

The annual subscription rate of the printed journal for the Czech Society of Cardiology members is 2,400 CZK, for non-members 3,000 CZK; for further information, please contact Mrs Mgr. Denisa Ebelová at ebelova@kardio-cz.cz.

The Publisher does not assume responsibility for the quality and efficacy of any product or service offered in advertisements or any other material of commercial nature.

Pre-press

Studio Franklin Praha
E-mail: franklin@franklin.cz

Print

Tiskárna Knopp s.r.o.
Nové Město nad Metují

Cor et Vasa

EDITOR-IN-CHIEF

Michael Aschermann, 2nd Department of Internal Medicine – Cardiology and Angiology, School of Medicine I, Charles University and General University Hospital, Prague, Czech Republic, e-mail: aschermann@seznam.cz

DEPUTY EDITORS

Petr Widimský, Cardiocenter, Charles University Hospital “Royal Vineyards”, Prague, Czech Republic, e-mail: petr.widimsky@fnkv.cz

Jiří Vítovec, 1st Department of Internal Medicine – Cardioangiology, School of Medicine, Masaryk University and St. Anne’s University Hospital, Brno, Czech Republic, e-mail: jiri.vitovec@fnusa.cz

ASSOCIATE EDITORS

Miloš Táborský, Olomouc, Czech Republic

Petr Kala, Brno, Czech Republic

Josef Veselka, Dresden, Germany

SENIOR EDITOR (EMERITUS)

Vladimír Staněk, Prague, Czech Republic

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Jiří Bonaventura, Prague, Czech Republic

Marian Branny, Ostrava, Czech Republic

Miroslav Brtko, Hradec Králové, Czech Republic

Eva Goncalvesová, Bratislava, Slovak Republic

Jan Janoušek, Prague, Czech Republic

Pavel Jansa, Prague, Czech Republic

Otakar Jiravský, Třinec, Czech Republic

Jan Krejčí, Brno, Czech Republic

Filip Málek, Prague, Czech Republic

Martin Mates, Prague, Czech Republic

Zuzana Moťovská, Prague, Czech Republic

Petr Němec, Brno, Czech Republic

Petr Ošťádal, Prague, Czech Republic

Petr Peichl, Prague, Czech Republic

Radek Pudil, Hradec Králové, Czech Republic

Richard Rokyta, Plzeň, Czech Republic

Iveta Šimková, Bratislava, Slovak Republic

Petr Toušek, Prague, Czech Republic

Jiří Widimský Jr., Prague, Czech Republic

Obsah | Contents

Svazek | Volume 67

Supplementum | Supplement 2

Úvodník | Editorial

Betablokátory u kardiovaskulárních onemocnění 2025 – editorial J. Vítovec	5
--	---

Přehledové články | Review articles

Současný pohled na betablokátory v terapii srdečního selhání F. Málek	7
Betablokátory v sekundární prevenci infarktu myokardu s ohledem na aktuální výsledky studií ABYSS a REDUCE-AMI P. Janský	14
Betablokátory v léčbě hypertenze R. Cífková	18
Betablokátory u poruch srdečního rytmu M. Táborský, M. Kubíčková	26
Současné postavení betablokátorů v akutní kardiologii T. Hnát, P. Kala, D. Vondráková, P. Ošťádal	33

Seznam inzerentů



AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Pod Děvínem 28, 150 00 Praha 5
https://www.aop-health.com/cz_cs



Herbacos Recordati s.r.o.
Generála Svobody 335, Rosice, 533 51 Pardubice
<https://www.recordati.cz/>

Betablokátory u kardiovaskulárních onemocnění 2025 – editorial

(Beta-blockers in cardiovascular diseases 2025 – editorial)

Jiří Vítovec^{a,b}

^a I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno, Česká republika

^b Ústav farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 30. 3. 2025

Přijat: 30. 3. 2025

Dostupný online: 31. 3. 2025

Jako kouzlo nechtěného byl výběr tématu betablokátory a KV onemocnění pro toto číslo *Cor et Vasa*. Je tomu přesně 50 let, co Finn Waagstein a spolupracovníci publikovali článek „Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy“ v *British Heart Journal* (1975).¹

Betablokátory (BB) byly podány sedmi pacientům s pokročilou městnavou kardiomyopatií, kteří měli klidovou tachykardií. Pacienti dostávali BB po dobu 2 až 12 měsíců, a to alprenolol 2× 50 mg nebo practolol 2× 50–400 mg. Konvenční léčba digitalisem a diuretiky se během léčby BB nezměnila nebo byla snížena. Zlepšení jejich klinického stavu bylo pozorováno krátce po podání léků. Pokračující léčba vedla ke zvýšení fyzické pracovní kapacity a zmenšení velikosti srdce. I neinvazivní ukazatele srdeční funkce se po dobu sledování zlepšily. Tato studie naznačila, že BB mohou zlepšit srdeční funkci u kongestivní kardiomyopatie. Většina kardiologů však tuto studii kritizovala pro poškozování nemocných a Finn Waagstein byl za trest přeložen na tři měsíce z klinického pracoviště na experimentální. Čas však ukázal jejich předvídavost. To jen na úvod a nyní se podívejme na jednotlivé články.

Podávání betablokátorů u srdečního selhání přehledně uvádí prof. Málek od historie přes farmakologické působení, klinické studie, mechanismus účinku BB u srdečního selhání, pečlivě se věnuje dávkování BB v kontextu klinického stavu nemocného. Jak zdůrazňuje prof. Málek, doporučované BB (metoprolol CR/XL, bisoprolol, carvedilol a nebivolol) u srdečního selhání mají podobné klinické působení, přičemž metoprolol CR/XL vykazoval u stratifikovaných populací vyšší snížení mortality, a naopak nebi-

volol má data jen u starší populace nad 70 let a neovlivnil statisticky významně mortalitu.

Velmi aktuální je článek MUDr. Janského, který se zabývá úlohou BB v sekundární prevenci infarktu myokardu (IM) v souvislosti s posledními klinickými studiemi u nemocných po IM se zachovanou ejekční frakcí levé komory. Velmi podrobně jsou rozebrány nedávné studie REDUCE-AMI a ABYSS a oceňuji autorovu pečlivost a kritičnost při interpretaci výsledků těchto studií. Zcela souhlasím s jeho doporučením, že v současné době musíme velmi opatrně zvažovat nepodání či přerušení léčby BB po infarktu myokardu se zachovanou ejekční frakcí, nedoporučovat paušální vysazování BB a vyčkat dalších závěrů probíhajících klinických studií. Jen malou poznámku o acebutololu, selektivním beta₁-blokátoru s mírnou vnitřní sympatomimetickou aktivitou (ISA), ten má minimum klinických studií a do léčby nemocných po infarktu myokardu bych jej nedoporučoval.

Další článek prof. Cífkové velmi precizně a podrobně vysvětluje indikace BB v léčbě hypertenze. Autorka podává dokonalý přehled účinků BB na vysoký TK, jejich přínos zvláště u nemocných s komorbiditami – akutní koronární syndrom, chronický koronární syndrom, ovlivnění ischemie, stav po infarktu myokardu: arytmie, angina pectoris, známá nekompletní revaskularizace, srdeční selhání se sníženou i zachovanou ejekční frakcí (HFrEF a HFpEF), fibrilace síní s ovlivněním srdeční frekvence. Dále ženy reprodukčního věku/plánující těhotenství či hypertenze v těhotenství. Další vybrané klinické situace, ve kterých léčba betablokátory může být přínosná, jsou rozšířené uvedeny v tabulce 2. Kladně hodnotím obrázek 4, kde je

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC, I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Pekařská 53, 656 91 Brno, Česká republika, e-mail: jiri.vitovec@fnusa.cz

© 2025, ČKS.

DOI: 10.33678/cor.2025.060

uveden nejen farmakologický účinek BB, ale také pozitivní mortalitní studie s BB dostupné v ČR. Na závěr autorůka podává jasné klinické situace, kde jsou BB indikovány v léčbě hypertenze.

Léčbě poruch srdečního rytmu a betablokátorům se věnují prof. Táborský a MUDr. Kubičková. Na úvod podávají velmi pečlivý farmakologický přehled BB používaných v léčbě arytmií v tabulce 1. Rozebírají klinické studie odůvodňující použití betablokátorů u srdečních arytmií a poté velmi srozumitelně prezentují praktické aspekty terapie betablokátory v léčbě srdečních arytmií. Počínaje supraventrikulárními arytmiemi s dávkováním BB v tabulce 2, dále reentry arytmiemi a kontrolou rytmu či frekvence u fibrilace síní (tabulka 3) až po komorové poruchy srdečního rytmu. Zde nutno zmínit úlohu BB v kontrole srdeční frekvence u nemocných s fibrilací síní a srdečním selháním, kde jsou BB zatím nenahraditelné a jistě vhodnější než například digoxin, u kterého jsou data mnohem kritičtější. Další indikace jsou také podrobně rozebrány – nemocní s implantabilními kardiovertery-defibrilátory (ICD), kardiomyopatiemi či poruchy rytmu v těhotenství, zde také mají BB indikaci k použití. Na závěr autoři uvádějí velmi užitečnou tabulku s uvedením indikace BB v souhrnu údajů o léčivém přípravku (SPC). Zde je vidno, že např. bisoprolol, carvedilol či nebivolol nemají v SPC léčbu arytmií uvedenou, a proto by se v této indikaci neměly používat.

Poslední článek autorského kolektivu MUDr. Hnát, Kala, Vondráková a prof. Ošťádal se věnuje současnému

postavení betablokátorů v akutní kardiologii. Opět po úvodním přehledu farmakologických vlastností hlavně nitrožilně podávaných BB následuje jejich použití v nejčastějších klinických situacích. Od akutního koronárního syndromu, akutního srdečního selhání, tako-tsubo syndromu, rychlých tachyarytmií až po dynamickou obstrukci ve výtokovém traktu levé komory. Jsou zde jasně uvedeny vhodné BB, včetně dávkování. V závěru udávají, že díky dostupnosti vysoce selektivních a ultrakrátce působících intravenózních BB se jejich využití rozšiřuje i mezi pacienty, u kterých bychom v minulosti z obav z nežádoucích účinků jejich použití neindikovali. U nestabilních nemocných je však vždy potřeba pečlivé monitorace hemodynamického stavu a efektu léčby.

Závěrem bych rád pogratuloval všem autorům za perfektně zpracované aktuální poznatky ohledně indikací betablokátorů v kardiologii a můžu jen podotknout, jak se od roku 2022, kdy jsme publikovali knižně přehled o betablokátorech,² vývoj posunul dále do roku 2025.

Literatura

1. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975;37:1022–1036.
2. Vítovec J, Kollár P, Lábr K. Betablokátory v léčbě kardiovaskulárních onemocnění. Praha: Grada Publishing, 2022:130.

Současný pohled na betablokátory v terapii srdečního selhání

(Current view on beta-blockers in the therapy of heart failure)

Filip Málek

Kardiologická klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Nemocnice Na Homolce, Praha, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 21. 12. 2024

Přijat: 23. 12. 2024

Dostupný online: 26. 2. 2025

Klíčová slova:

Betablokátory

Bisoprolol

Carvedilol

Metoprolol

Nebivolol

Srdeční selhání

SOUHRN

Betablokátory jsou léky, které prokazatelně ovlivňují průběh srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory. Betablokátory snižují celkovou mortalitu, riziko náhlé srdeční smrti a riziko úmrtí z důvodu zhoršení srdečního selhání. Snižují riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin a riziko hospitalizací, ovlivňují tedy významně i morbiditu nemocných. Léčba je obvykle dobře tolerována. Je nutné se pokusit vždy dosáhnout maximální tolerované dávky, účinnost je na dávce závislá. Betablokátory právem patří do základní skupiny léků pro terapii srdečního selhání.

© 2025, ČKS.

Keywords:

Beta-blockers

Bisoprolol

Carvedilol

Heart failure

Metoprolol

Nebivolol

ABSTRACT

Beta-blockers are drugs demonstrably modifying course of heart failure with reduced ejection fraction. Beta-blockers reduce all cause mortality, risk of sudden death and risk of death due to worsening of heart failure. They reduce cardiovascular mortality and risk of hospitalizations; they influence morbidity of the patients positively. The treatment is usually well tolerated. It is necessary to reach maximal tolerated drug dose, the effect is dose-dependent. Beta-blockers rightfully belong to the group of fundamental drugs for the treatment of heart failure.

Úvod

Betablokátory patří mezi základní léky pro léčbu srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory (HFrEF). Řadí se spolu s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo inhibitory receptoru angiotenzinu a neprilysinu (ARNI), antagonisty mineralokortikoidních receptorů (MRA) a inhibitory sodíko-glukózového ko-transportéru 2 (SGLT2) do elitní skupiny léků, které ovlivňují průběh srdečního selhání HFrEF.¹

Na základě výsledků klinických, placebem kontrolovaných mortalitních studií jsou pro léčbu srdečního selhání HFrEF schváleny: bisoprolol, metoprolol sukcinát, carvedilol a v omezené míře (pouze pro pacienty starší 70 let) nebivolol.²⁻⁵ V indikaci léčby HFrEF mají betablokátory nejvyšší třídu doporučení a úroveň důkazů v evropských i amerických doporučeních pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání HFrEF.^{1,6} V současné době je rovněž diskuto-

ván význam betablokátorů pro pacienty s mírně sníženou ejekční frakcí (HFmrEF). Vzhledem k tomu, že pacienti s chronickým srdečním selháním typu HFmrEF a HFpEF mají řadu komorbidit, kde použití betablokátorů může být užitečné a je rovněž třeba v těchto situacích zvažovat další indikace konkrétních betablokátorů. Jedná se o pacienty s arteriální hypertenzí, nemocné s anginou pectoris a pacienty po infarktu myokardu, pacienty s poruchami srdečního rytmu (fibrilace síní, komorové tachykardie) a další. Betablokátory jsou jednoznačně indikovány v prevenci srdečního selhání u asymptomatických pacientů se srdeční dysfunkcí. Důkazy u asymptomatických pacientů se srdeční dysfunkcí máme pro metoprolol⁷ a carvedilol.⁸ V placebem kontrolované studii CAPRICORN u pacientů po infarktu myokardu s ejekční frakcí levé komory < 40 % snížil carvedilol v cílové dávce dvakrát 25 mg významně celkovou mortalitu o 23 % (snížení relativního rizika, $p = 0,03$).

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Filip Málek, Ph.D., MBA, FHFA, Kardiologická klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Nemocnice Na Homolce, Roentgenova 2, 150 30 Praha 5, Česká republika, e-mail: Filip.Malek@homolka.cz

DOI: 10.33678/cor.2024.106

Historie betablokátorů v terapii srdečního selhání

První klinické použití betablokátoru v terapii srdečního selhání bylo zaznamenáno v roce 1973, kdy u 59leté pacientky s dilatační kardiomyopatií a akutním srdečním selháním byl betablokátor podán s cílem snížit tepovou frekvenci.⁹ U pacientky byl intravenózně aplikován bolus practololu s následným podáváním alprenololu perorálně dvakrát denně. Stav nemocné se zlepšil, její další osud byl sledován a ve věku 82 let byl stav jejího onemocnění stabilizovaný při chronické terapii metoprololem, enalapilem, diuretikem a digoxinem.¹⁰ Efekt betablokády u srdečního selhání byl dále studován v klinických studiích s menším počtem pacientů. V menších otevřených studiích byl u pacientů se srdečním selháním pozorován příznivý efekt betablokátoru na zlepšení systolické i diastolické funkce levé komory včetně zvýšení ejekční frakce levé komory, zlepšení funkční třídy bylo pozorováno také a pacienti žili déle, než se u nemocných s pokročilým srdečním selháním očekávalo.^{11,12} Je zajímavé, že klinické práce a poznatky o pozitivním efektu betablokády u srdečního selhání předcházely poznatkům základního výzkumu. Až v 80. letech minulého století byl prokázán efekt betablokády na utlumení aktivity adenylátcyklázy u srdečního selhání ve srovnání se zdravými jedinci. Pozitivní efekt betablokády u srdečního selhání byl poté vysvětlen snížením denzity β_1 -receptorů v selhávajícím myokardu s následnou úpravou stavu při použití betablokátoru.¹³

První randomizovaná studie s betablokátory u srdečního selhání MDC (Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy) testovala efekt metoprololu na přežívání pacientů s dilatační kardiomyopatií. Primární sledovaný parametr byl úmrtí nebo transplantace srdce. Průměrný věk nemocných v souboru byl 49 let a studie zahrnovala 383 pacientů s dobou sledování 12 a 18 měsíců. Tato placebem kontrolovaná studie prokázala především dramatické snížení rizika transplantace srdce u mladších pacientů s chronickým srdečním selháním. Léčba metoprolol tartrátem v dávce 5 mg dvakrát denně byla velmi dobře tolerována, přerušení aktivní léčby bylo srovnatelné s placebem.¹⁴

Betablokátory jsou efektivní u srdečního selhání typu HFrEF bez ohledu na etiologii srdeční dysfunkce. Použití betablokátorů u srdečního selhání vycházelo také z poznatků o jejich efektu u pacientů po infarktu myokardu. Důkazy o efektu betablokátorů po infarktu myokardu jsou založeny na výsledcích studií, které začaly před více než 40 lety.^{15–19}

Betablokátory mají u pacientů s ischemickou chorobou srdeční po akutním infarktu myokardu řadu pozitivních účinků: snižují tepovou frekvenci a krevní tlak. U pacientů v akutní fázi srdečního infarktu snižují betablokátory sympatickou aktivitu hodnocenou koncentrací katecholaminů v krvi, snižují rozsah srdeční nekrózy a ischemie myokardu, snižují riziko supraventrikulárních a komorových tachykardií, snižují riziko náhlé srdeční smrti a riziko reinfarktu.^{20–27} Největší prospěch z betablokády měli pacienti po infarktu myokardu se srdeční dysfunkcí a se srdečním selháním.^{28,29}

Farmakologické vlastnosti betablokátorů s ohledem k indikaci srdeční selhání

Betablokátory představují poměrně heterogenní skupinu léků, které se liší farmakokinetickými a farmakodynamickými vlastnostmi. Společným jmenovatelem je kompetitivní inhibice katecholaminů na úrovni receptorů. Kardioselektivní betablokátory mají větší afinitu k β_1 -receptorům než k β_2 -receptorům. Betablokátory bisoprolol, metoprolol a nebivolol jsou kardioselektivní, carvedilol řadíme do skupiny neselektivních (je tedy nevhodný u pacientů, kde hrozí ovlivnění plicních funkcí nebo u pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin [ICHDK]) α_1 - a betablokátorů (má tedy afinitu jak k β_1 , tak k β_2 , je tedy beta-neselektivní). Betablokátory bisoprolol, metoprolol, carvedilol a nebivolol nemají vnitřní sympatomimetickou aktivitu (intrinsic sympathomimetic activity, ISA). Betablokátory mohou mít dále přídatné vlastnosti (antioxidační, antiproliferativní, vazodilatační). Bisoprolol a metoprolol jsou selektivní blokátory β_1 -receptorů, carvedilol je neselektivní blokátor α_1 -/ β_1 -/ β_2 -receptorů s antioxidačními a antiproliferativními vlastnostmi, má také vazodilatační efekt díky blokádě receptorů α_1 . Nebivolol je selektivní blokátor β_1 -receptoru s vazodilatačními vlastnostmi, které nejsou závislé na blokádě α_1 -receptoru. Vazodilatační efekt nebivololu je vysvětlován inhibicí degradace oxidu dusnatého (NO). Betablokátory se také liší rozpustností v tucích: metoprolol je lipofilní, nebivolol čistě hydrofilní, bisoprolol a carvedilol jsou částečně lipofilní, mají tedy dvojí vylučování z organismu.^{30–34} Lipofilní betablokátory se velmi rychle vstřebávají z gastrointestinálního traktu, ale jsou ihned metabolizovány ve střevní stěně a v játrech, takže výsledná biologická dostupnost je nízká (10–30 %). Jejich eliminace je snížena při omezeném průtoku krve játry, například při srdečním selhání, u pacientů s jaterní cirhózou a u starších jedinců. Lipofilní betablokátory pronikají hematoencefalickou bariérou, a mohou tak mít vyšší výskyt centrálních nežádoucích účinků. Hydrofilní betablokátory mají delší poločas účinku a vylučují se ledvinami, k akumulaci může docházet u pacientů se sníženou funkcí ledvin a také u starších nemocných.³⁰ Rozdílné farmakokinetické vlastnosti nemají ovšem dopad na jejich klinickou účinnost a je třeba se řídit výsledky klinických studií pro jednotlivé indikace.

Metoprolol je v klinické praxi používán ve dvou formách: metoprolol sukcinát a metoprolol tartrát. Pro léčbu srdečního selhání je schválen metoprolol sukcinát s pomalým uvolňováním (controlled release/extended release, CR/XL).

V České republice je metoprolol sukcinát k dispozici jako Betaloc ZOK. Zkratka ZOK (zero order kinetics) znamená farmakokinetickou vlastnost léku zajišťující rovnoměrné vylučování léku z organismu, kdy eliminace je nezávislá na koncentraci léku. Jedná se o jediný přípravek s tímto specifickým a jedinečným uvolňováním. Metoprolol tartrát má krátký poločas a musí být podáván několikrát denně. Výjimkou je Betaloc SR (metoprolol tartrát slow release), který může být podáván jednou denně. Je indikován v léčbě arteriální hypertenze, u pacientů s anginou pectoris, po infarktu myokardu, u pacientů se supraventrikulárními tachykardiemi, u nemocných s palpitacemi, v profylaxi migrény

a v terapii hypertyreózy. Metoprolol sukcinát Betaloc ZOK má shodné indikace s Betaloc SR, navíc je schválen pro stabilní symptomatické chronické srdeční selhání a nemá v indikaci terapii hypertyreózy. Metoprolol sukcinát (Betaloc ZOK) CR/XL byl použit v randomizované placebem kontrolované studii pacientů s chronickým srdečním selháním bez ohledu na etiologii srdeční dysfunkce MERIT-HF, od jejíž publikace v roce 2024 uběhlo 25 let,³ a máme tedy k dispozici dlouhodobé klinické zkušenosti s tímto léčivem.

Vědecké důkazy podporující použití betablokátorů u srdečního selhání

První větší randomizovanou placebem kontrolovanou studií betablokátorů u srdečního selhání, která testovala dopad léčby na mortalitu jako primární výsledný parametr, byla studie CIBIS.³⁵ Studie zahrnovala 642 pacientů s chronickým srdečním selháním ischemické i neischemické etiologie s ejekční frakcí levé komory (EF LK) < 40 %. Zařazení byli pacienti ve funkční třídě NYHA III a IV. Během sledování v délce 1,9 roku došlo ke snížení mortality o 20 %, tento výsledek však nedosáhl statistické významnosti ($p = 0,22$). Bisoprolol byl ale velmi dobře tolerován jak u pacientů s kardiomyopatií, tak u nemocných s ischemickou srdeční dysfunkcí. Bisoprolol snížil riziko hospitalizace pro dekompenzaci srdečního selhání ($p < 0,01$), retrospektivní analýza podskupin ukázala snížení mortality u pacientů s neischemickou etiologií srdečního selhání ($p = 0,01$). Studie CIBIS II zahrnovala 2 647 pacientů s NYHA III a IV s EF LK ≤ 35 %, kteří byli randomizováni k bisoprololu v úvodní dávce 1,25 mg denně s titrací do dávky 10 mg denně nebo k placebu.² Studie byla předčasně ukončena pro mortalitní benefit betablokátoru: došlo k významnému snížení celkové mortality o 34 % ($p < 0,001$), ke snížení rizika náhlé srdeční smrti o 44 % ($p = 0,0011$) a ke snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání o 26 %, a to bez ohledu na etiologii srdeční dysfunkce.

Studie MERIT-HF testovala efekt metoprololu CR/XL u 3 991 pacienta s chronickým srdečním selháním a EF LK ≤ 40 % ve funkční třídě NYHA II, III a IV.³ Úvodní dávka metoprololu byla 12,5 mg nebo 25 mg denně s cílovou dávkou 200 mg denně během osmi týdnů. Tato placebem kontrolovaná studie byla také předčasně ukončena pro mortalitní benefit metoprololu. Studie probíhala ve 313 centrech v 13 evropských zemích (včetně České republiky) a ve Spojených státech amerických. Zařazení pacientů probíhalo od února 1997 do dubna 1998. Do studie byli zařazení muži a ženy ve věku 40–80 let, na rozdíl od studie CIBIS II byli do studie zahrnuti i nemocní ve funkční třídě NYHA II. Podmínkou pro zařazení do studie byla v té době optimální farmakoterapie srdečního selhání v trvání alespoň tří měsíců, jež zahrnovala ACEI a diuretikum. V případě intolerance ACEI byl povolen antagonist receptoru angiotenzinu II, hydralazin nebo dlouhodobě působící nitrát, případně digoxin. Další podmínkou pro zařazení byla klinická stabilita v úvodní dvoutýdenní fázi od zařazení do randomizace a EF LK ≤ 40 % tři měsíce před zařazením do studie. Pacienti s EF LK 36–40 % byli zařazení pouze tehdy, pokud při šestiminutovém testu chůzí ušlí vzdálenost

Tabulka 1 – Výsledky studie MERIT-HF³

Počet pacientů	3 991
Relativní snížení celkové mortality	–34 % ($p = 0,00009$)
Relativní snížení rizika náhlé smrti	–41 % ($p = 0,002$)
Snížení mortality z KV příčin	–38 % ($p = 0,00003$)
Snížení rizika úmrtí na zhoršení srdečního selhání	–49 % ($p = 0,0023$)

KV – kardiovaskulární.

menší nebo rovnu 450 metrů. Klidová tepová frekvence musela být větší nebo rovna 68 tepům za minutu. Pacienti byli randomizováni k podávání metoprolu v úvodní dávce 12,5 mg u NYHA III a IV a 25 mg u NYHA II a dávka se zvyšovala vždy po dvou týdnech na 50 mg, 100 mg a 200 mg jednou denně. Primárními sledovanými parametry byly: úmrtí z jakékoli příčiny, úmrtí z kardiovaskulárních příčin, úmrtí na srdeční selhání a náhlá srdeční smrt. Studie byla přerušena v říjnu 1998. Metoprolol CR/XL snížil statisticky významně všechny primární sledované parametry (**tabulka 1**). Post-hoc analýza ukázala, že podíl pacientů zemřelých na zhoršení srdečního selhání stoupal s pokročilostí srdečního selhání podle třídy NYHA. Naopak, procento pacientů, kteří zemřeli na náhlou srdeční smrt, se snižovalo s pokročilostí srdečního selhání podle NYHA. Léčbu přerušilo 13,9 % pacientů v aktivně léčené skupině a 15,3 % pacientů v placebové skupině. Průměrná denní dávka metoprololu CR/XL na konci studie byla 159 mg, dávku 100 mg a více tolerovalo 87 % pacientů a cílovou dávku 200 mg tolerovalo 64 % nemocných. Průměrná dávka v placebové skupině byla 179 mg, 91 % pacientů tolerovalo dávku nad 100 mg a 82 % nemocných cílovou dávku 200 mg. Tepová frekvence byla významně nižší v aktivně léčené skupině během šesti měsíců léčby (pokles o 14 tepů za minutu versus tři tehy za minutu v placebové skupině, $p < 0,0001$). Pokles systolického tlaku byl nižší ve skupině léčené metoprololem CR/XL ve srovnání s placebem. Studie MERIT-HF přinesla další významné poznatky, kdy se ukázalo, že metoprolol byl podobně účinný u pacientů s fibrilací síní jako u pacientů se sinusovým rytmem. Přítomnost fibrilace síní u pacientů se srdečním selháním nesnížila efekt metoprololu na mortalitu ve srovnání s pacienty se sinusovým rytmem. Navíc metoprolol významně snížil riziko nově vzniklé fibrilace síní.³⁶

Další post-hoc analýza podskupin ze studie MERIT-HF se zabývala efektem dávky metoprololu CR/XL na klinické výsledky. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin podle dosažené, respektive tolerované dávky metoprololu ve třetím měsíci studie. Nízkou dávkou ≤ 100 mg (průměrná dávka 76 mg) mělo 412 pacientů, vysokou dávkou > 100 mg (průměr 192 mg) mělo 1 202 pacientů. Autoři zjistili trend k vyššímu riziku u nízké dávky, nicméně úroveň poklesu tepové frekvence byla stejná u obou skupin. To znamená, že někteří pacienti ke stejnému snížení tepové frekvence potřebovali jen nízkou dávku betablokátoru. Snížení rizika úmrtí ve srovnání s placebem bylo zjištěno jak u nízké, tak u vysoké dávky metoprololu.³⁷

Analýza podskupiny pacientů se srdečním selháním NYHA III/IV a EF LK < 25 % ze studie MERIT-HF ukázala příznivý efekt metoprololu CR/XL i v této velmi vulnera-

bilní populaci pacientů s pokročilým srdečním selháním. Metoprolol CR/XL u 795 pacientů s průměrnou EF LK 19 % snížil ve srovnání s placebem mortalitu dokonce o 39 %, riziko náhlé srdeční smrti o 45 %, riziko úmrtí na zhoršení srdečního selhání o 55 % a riziko hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání o 45 % ($p < 0,0001$). Dávku metoprololu CR/XL ≥ 100 mg tolerovalo 81 % pacientů a dávku 200 mg 56 % pacientů s pokročilým srdečním selháním NYHA III/IV (tabulka 2).³⁸ Tato post-hoc analýza potvrdila příznivý efekt betablokády u ambulantních pacientů s pokročilým srdečním selháním. Ve studii COPENICUS s carvedilolem⁴ carvedilol u 2 289 pacientů ve třídě NYHA III-IV a EF LK < 25 % významně snížil riziko úmrtí o 36 %, u pacientů s EF LK < 20 % o 41 %. Počáteční dávka carvedilolu byla 3,125 mg dvakrát denně s cílovou dávkou 25 mg dvakrát denně.

Studie SENIORS sledovala efekt nebivololu u pacientů pouze ve věku 70 let a starších.⁵ Primární sledovaný parametr byl složen z mortality plus hospitalizace z kardiovaskulárních příčin. Jednalo se o randomizovanou, dvojité zaslepenou, multicentrickou, mezinárodní studii. Do studie byli zařazeni pacienti ve věku 70 let a starší s alespoň jedním z následujících ukazatelů: hospitalizace pro srdeční selhání v posledních 12 měsících nebo EF LK ≤ 35 % v posledních šesti měsících. Úvodní dávka nebivololu byla 1,25 mg se zvýšením dávky na 2,5 mg a 5 mg po dobu jednoho nebo dva týdnů s cílovou dávkou 10 mg denně po dobu 16 týdnů. Druhotnými sledovanými parametry byly: celková mortalita, hospitalizace z jakékoli příčiny, mortalita z kardiovaskulárních příčin a další. Do studie bylo zařazeno 2 135 pacientů (1 067 ve skupině nebivololové a 1 061 ve skupině placebové), kteří byli sledováni od září 2000 do listopadu 2003. Průměrný věk zástupců souboru byl 76,1 roku, třída NYHA II a III byly zastoupeny nejvíce (56 % a 39 %) na začátku studie, průměrná EF LK dosahovala 36 % (medián 33 % ve skupině nebivololové a 34 % ve skupině placebové), 64 % pacientů mělo EF LK ≤ 35 %. Cílovou dávku betablokátoru 10 mg denně tolerovalo 68 % nemocných (68 % z 65 % léčených nebivololem na konci studie) a 80 % v placebové skupině (80 % pacientů z 64,2 % jedinců na terapii placebem na konci studie). Dopad léčby na celkovou mortalitu nebyl statisticky významný, dopad léčby na kombinovaný cílový ukazatel tvořený mortalitou a hospitalizacemi z kardiovaskulárních příčin bylo snížení o 14 % (poměr rizik [hazard ratio, HR] 0,86, $p = 0,039$). Nebyl prokázán žádný významný efekt nebivololu na úmrtí z jakékoli příčiny a hospitalizace z kardiovaskulárních příčin jako individuální sledovaný parametr ve studii SENIORS.

Tabulka 2 – Dávka metoprololu CR/XL na konci studie MERIT-HF, NYHA III/IV, EF LK < 25 %³⁹

Parametr	Metoprolol CR/XL	Placebo
Průměrná dávka	148 mg	161 mg
% pacientů na terapii:		
≥ 100 mg	81 %	85 %
Na 200 mg	56 %	68 %

Goldstein S et al, J Am Coll Cardiol 2001;38:932-8

Porovnání účinnosti betablokátorů pro léčbu srdečního selhání

Zajímavým nepřímým srovnáním efektu betablokátorů je analýza podskupin pacientů ze studie MERIT-HF s pacienty se stejnými kritérii ze studií CIBIS II (NYHA III/IV, EF LK ≤ 35 %), COPENICUS (NYHA III/IV, EF LK < 25 %) a podskupiny studie SENIORS (věk ≥ 70 let, EF LK ≤ 35 %).³⁹ Účinnost a tolerabilita bisoprololu, carvedilolu a metoprololu CR/XL byla srovnatelná, přičemž metoprolol CR/XL vykazoval u stratifikovaných populací vyšší snížení mortality. Nebivolol byl méně účinný, nedosáhl žádného snížení mortality a jeho tolerabilita nebyla lepší než u dalších betablokátorů.

Mechanismus účinku a dávkování betablokátorů u srdečního selhání

Mechanismus účinku betablokátorů u srdečního selhání je komplexní a není dosud úplně pochopen. Společným účinkem betablokátorů je snížení kardiotoxického efektu katecholaminů. Další účinky zahrnují antihypertenzní efekt, který je dán snížením srdečního výdeje, inhibicí sekrece reninu a produkce angiotenzinu II, bloádou presynaptických alfa-receptorů (s následným snížením uvolnění noradrenalinu ze sympatických nervových zakončení) a snížením centrální vazomotorické aktivity. U srdečního selhání je důležitý antiischemický efekt, který je dán snížením spotřeby kyslíku v myokardu poklesem tepové frekvence, snížením kontraktility a systolického krevního tlaku a prodloužením diastoly se zvýšením myokardiální perfuze.³⁰ Snížení produkce reninu s následným poklesem produkce angiotenzinu II a aldosteronu je dáno bloádou β_1 -receptorů v juxtaglomerulárním aparátu ledvin. U betablokátorů byl dale prokázán efekt na snížení objemu levé komory a zvýšení ejekční frakce levé komory. Reverzní remodelace srdce při betablokádě je vysvětlována poklesem tepové frekvence, zlepšením koronární perfuze, která je významná i u neischemického postižení myokardu, poklesem spotřeby kyslíku v myokardu, zlepšením energetiky a snížením oxidačního stresu v myokardu a upregulací beta-receptorů v myokardu.⁴⁰⁻⁴² U srdečního selhání je dale významný antiarytmický efekt betablokátorů, který můžeme rozdělit na přímý a nepřímý. Přímý účinek je dán snížením automacie sinusového uzlu, prodloužením atrioventrikulárního vedení (negativně dromotropní efekt) a poklesem dráždivosti srdečních síní a komor (negativně bathmotropní efekt). Nepřímý efekt je dán komplexním antiischemickým efektem, snížením apoptózy kardiomyocytů, zlepšením funkce baroreceptorů. Betablokátory snižují riziko komorových arytmií u srdečního selhání, včetně rizika komorové fibrilace a náhlé arytmiické srdeční smrti.³¹

Výše popsané mechanismy vysvětlují rozdíl mezi farmakologickým a biologickým účinkem betablokátorů. Farmakologický účinek betablokátorů je negativně inotropní a chronotropní s poklesem kontraktility, tepové frekvence s následným poklesem srdečního výdeje. Tento efekt je patrný při podání plné dávky betablokátorů například u pacientů s nově vzniklým srdečním selháním. Efekt plné dávky betablokátorů u srdečního selhání byl

již znám autorům prvních studií s klinickým použitím betablokátorů.^{9–14} Biologický efekt betablokátorů je naopak spojen se zlepšením srdeční struktury a funkce se zlepšením kontraktility a se zvýšením tepového objemu, srdečního výdeje a se snížením plicních tlaků. Tento biologický efekt nastupuje při postupné titraci dávky betablokátoru z dávky úvodní do dávky maximální, která byla testována v klíčových mortalitních studiích betablokátorů u srdečního selhání.^{2–5}

V klinické praxi je někdy obtížné dosáhnout maximální doporučené dávky léků s prognostickým dopadem, tedy i betablokátorů. Registry srdečního selhání ukazují, že navzdory vysokému podílu pacientů na optimální farmakoterapii je jen nízké procento nemocných léčeno maximálními dávkami, které doporučují odborné společnosti.

Jako příklad můžeme uvést český multicentrický prospektivní registr FAR-NHL (FARmakologie a NeuroHumorální aktivace).^{43,44} Do registru byli zařazeni stabilní ambulantní i hospitalizovaní pacienti s chronickým srdečním selháním, u nichž nebylo důvodem hospitalizace akutní srdeční selhání. Do registru bylo zařazeno 1 100 pacientů se středním věkem 65 let s převahou mužů (80 %). Nejčastější příčinou chronického srdečního selhání byla ischemická choroba srdeční (50 %), na druhém místě dilatační kardiomyopatie (42 %). Betablokátor byly nejčastěji podávaným lékem v terapii chronického srdečního selhání (93 % pacientů). Dávka betablokátoru byla rozdělena do tří skupin: nízká dávka (odpovídající zahajovací dávce), střední a vysoká, která se blížila cílové dávce podle doporučení České kardiologické společnosti (ČKS). Jen 17 % pacientů dostávalo vysokou dávku betablokátorů, nejvíce střední dávku (57 %) a nízkou dávku 20 % nemocných. Z celého souboru jen šest procent nemocných nebylo léčeno betablokátor. Hlavními důvody absence betablokátoru v registru FAR-NHL byly: hypotenze (25 %), bradykardie (19 %), synkopa a atrioventrikulární blokáda (18 %), respirační onemocnění (13 %), intolerance (6 %), ischemická choroba dolních končetin (2 %).

Problematika tolerability cílových dávek betablokátorů u srdečního selhání je aktuální zejména u starších pacientů s chronickým srdečním selháním. První klinické studie betablokátorů zahrnovaly mladší nemocné (obvykle mladší 80 let). Většina pacientů v běžné populaci jsou však jedinci ve věku 80 let a více, a představují tak až polovinu pacientů se srdečním selháním. Nedostatečné použití a dávkování betablokátorů u starších pacientů může odrážet skutečnou nesnášenlivost, která souvisí

s přítomností přidružených onemocnění a se zvýšeným rizikem nežádoucích účinků. Důkazy o používání betablokátorů u starších pacientů se srdečním selháním jsou omezené.⁵ Dosažení cílové dávky různých betablokátorů bylo cílem studie CIBIS-ELD.⁴⁶ Cílem studie CIBIS-ELD (the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study in Elderly) bylo zhodnotit faktory ovlivňující dosažení cílové dávky carvedilolu a bisoprololu. CIBIS-ELD byla randomizovaná, dvojitě zaslepená studie s primárním sledovaným parametrem snášenlivost betablokátorů při dosahování cílové dávky u jedinců ve věku 65 let a více s chronickým srdečním selháním s ejekční frakcí levé komory $\leq 45\%$ a fukční třídou NYHA $\geq \text{II}$, kteří nebyli dosud betablokátoru léčeni nebo měli méně než 25 % doporučené denní dávky. Titrace dávek probíhala po 14 dnech se zvýšením dávky vždy na dvojnásobek s cílovou dávkou bisoprololu 10 mg denně a carvedilolu dvakrát 25 mg denně v průběhu šesti týdnů. Snášenlivost byla definována jako dosažení cílové dávky. Studie CIBIS-ELD ukázala, že pouze 24 % starších pacientů se srdečním selháním toleruje maximální doporučenou dávku, nebyl zaznamenán rozdíl mezi skupinou léčenou bisoprololem a carvedilolem. Studie ukázala, že titrace dávky betablokátoru z indikace srdečního selhání je u starších pacientů obtížná. Procento pacientů, kteří dosáhli cílové dávky v klíčových studiích betablokátorů u srdečního selhání, bylo vyšší než ve studii CIBIS-ELD (**tabulka 3**). Optimalizací léčby srdečního selhání je dosažení cílových dávek léků s prognostickým dopadem. I v klinických studiích nebylo dosaženo cílové dávky u všech pacientů. Jak ukázaly studie s betablokátor, cílové dávky betablokátoru dosáhlo 43–68 % pacientů. Přehled úvodních a cílových dávek betablokátorů u srdečního selhání ukazuje **tabulka 4**. V současné době je doporučeno zahájit léčbu základními (zahajovacími) dávkami ACEI (nebo ARB při jejich intoleranci), betablokátor a MRA (**tabulka 5**).^{47,48} Zásadou je nevynechat žádný z terapeutických cílů. ARNI jsou podle evropských doporučení indikovány v případě, že pacienti s HFrEF mají nadále symptomy a sníženou ejekční frakci levé komory navzdory maximální tolerované dávce ACEI nebo ARB spolu s betablokátor a MRA. ARNI v tomto případě nahrazují léčbu ACEI nebo ARB. Jak ukazuje **tabulka**, v případě, že limitací zvýšení dávky je úroveň krevního tlaku, mají přednost v titraci betablokátor: máme se pokusit dosáhnout cílové dávky BB a maximální tolerované dávky blokátorů RAAS nebo ARNI. Léčba inhibitory SGLT2 je doporučena u všech pacientů s HFrEF v kombinaci s ostatními léky od zahájení terapie,

Tabulka 3 – Procento pacientů dosahujících cílové dávky betablokátoru v klinických studiích (upraveno podle ⁴⁷)

Název studie	Počet pacientů	Průměrný věk	Věk ≥ 70 let	Betablokátor	% pacientů na cílové dávce BB	% pacientů na cílové dávce placeba
SENIORS	2 128	76	2 128	nebivolol	68	80
MERIT-HF	3 991	64	1 245	metoprolol CR/XL	64	82
CIBIS-II	2 647	61	539	bisoprolol	43	61
COPERNICUS	2 289	63	neuvedeno	carvedilol	65	78
CIBIS-ELD ≥ 65 let	883	73		carvedilol	25	
				bisoprolol	24	

BB – betablokátor; CR/XL – controlled release/extended release.

Tabulka 4 – Doporučené dávkování betablokátorů u srdečního selhání

Betablokátor	Úvodní dávka	Cílová dávka
bisoprolol	1,25 mg denně	10 mg denně
carvedilol	3,125 mg 2× denně	25 mg 2× denně
metoprolol sukcinát	12,5–25 mg denně	200 mg denně
nebivolol	1,25 mg denně	10 mg denně

výhodou je jedna dávka empagliflozinu a dapagliflozinu bez nutnosti titrace dávky.^{1,6} Jediným betablokatorem, který prokázal snížení mortality u pacientů s NYHA v rozmezí II–IV, byl metoprolol CR/XL.

Závěry

Betablokátory jsou v léčbě srdečního selhání používány od poloviny minulého století. Od publikace prvního klinického použití betablokátoru v terapii systolického srdečního selhání uběhlo v roce 2025 již 50 let. Betablokátory blokují efekt katecholaminů na úrovni receptorů. Jejich farmakologický účinek je negativně inotropní, v terapeutické dávce snižují srdeční výdej.

V léčbě srdečního selhání se však uplatňuje jejich biologický efekt, kterého je možné dosáhnout titrací dávky od základní nejnižší postupně do cílové maximální tolerované. Biologický efekt betablokátorů u srdečního selhání je vysvětlován účinkem na denzitu beta-receptorů v myokardu. Betablokátory patří do elitní skupiny léků, které snižují u srdečního selhání celkovou mortalitu, riziko náhlé srdeční smrti a riziko úmrtí na zhoršení srdečního selhání. Snižují také mortalitu z kardiovaskulárních příčin a riziko hospitalizací z jakékoli příčiny a hospitalizace pro srdeční selhání. U pacientů se srdečním selháním snižují riziko nově vzniklé fibrilace síní.

Efekt betablokátorů u pacientů se srdečním selháním je aditivní k dalším lékovým skupinám. Léčba musí být zahájena včas, titrace dávky bývá obvykle dobře tolerována. Limitací pro dosažení cílové dávky může být úroveň krevního tlaku a tepové frekvence, ale vysoké dávky betablokátorů jsou obvykle dobře tolerovány. Betablokátory na základě výsledků klinických studií právem patří do první linie léčby srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory.

Prohlášení autora o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Podpořeno MZ ČR – RVO (Nemocnice Na Homolce – NNH, 00023884), IG 240501.

Prohlášení autora o etických aspektech publikace

Výzkum byl veden v souladu s Helsinskou deklarací.

Literatura

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2021;42:3599–3726.
- CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999;353:9–13.
- MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). Lancet 1999;353:2001–2007.
- Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of Carvedilol on the Morbidity of Patients with Severe Chronic Heart Failure: Results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) study. Circulation 2002;106:2194–2199.
- Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al., SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J 2005;26:215–225.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: a report

Tabulka 5 – Doporučený postup optimalizace – titrace dávek léků pro srdeční selhání (upraveno podle ⁴⁹)

Terapeutické cíle			
Blokovat efekt angiotenzinu II	Blokovat efekt noradrenalinu	Blokovat efekt aldosteronu	Podpořit efekt vazoaktivních peptidů
ACEI/blokátory receptoru angiotenzinu	Betablokátory	Antagonisté mineralokortikoidních receptorů	Inhibitory neprilysinu
Nejlepší volba			
Dosažení cílové dávky u všech lékových skupin			
Pokud nelze (faktory spojené s nemožností dosáhnout cílové dávky)			
Výše krevního tlaku		Hyperkalemie/ úroveň renálních funkcí	
Cílová dávka BB a maximální tolerovaná dávka ARNI (ACEI/ARB) a MRA		Cílová dávka ARNI (ACEI/ARB) a maximální tolerovaná MRA	
Pokud nelze Maximální tolerovaná dávka BB, ARNI (ACEI/ARB) a MRA		Pokud nelze Maximální tolerovaná dávka ARNI (ACEI/ARB) a MRA	
Nevynechat žádný z terapeutických cílů!			

ACEI – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu; ARNI – inhibitory receptoru angiotenzinu a neprilysinu; ARB – blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II; MRA – antagonisté mineralokortikoidních receptorů.

- of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022;145:e895–e1032.
7. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, et al. Beta-blockers in Heart Failure Collaborative Group. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double blind randomized trials. *Eur Heart J* 2018;39:2635.
 8. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385–1390.
 9. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, et al. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975;37:1022–1036.
 10. Swedberg K. History of β blockers in congestive heart failure. *Heart* 1998;79(Suppl 2):S29–S30.
 11. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, et al. Beneficial effects of long-term β blockade in congestive heart failure. *Br Heart J* 1980;44:117–133.
 12. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, et al. Prolongation of survival in congestive cardiomyopathy by betareceptor blockade. *Lancet* 1979;1:1374–1376.
 13. Bristow MR, Minobe W, Reynolds MV, et al. Reduce β 1 receptor mRNA abundance in the failing human heart. *J Clin Invest* 1993;92:2737–2745.
 14. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993;342:1441–1446.
 15. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomised trial. *Lancet* 1981;2:823–827.
 16. Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981;304:801–807.
 17. Hawkins CM, Richardson DW, Vokonas PS. Effect of propranolol in reducing mortality in older myocardial infarction patients. The Beta-Blocker Heart Attack Trial experience. *Circulation* 1983;67:194–197.
 18. Olsson G, Rehnqvist N, Sjogren A, et al. Long-term treatment with metoprolol after myocardial infarction: effect on 3 year mortality and morbidity. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:1428–1437.
 19. Bangalore S, Makani H, Radford M, et al. Clinical Outcomes with β -Blockers for Myocardial Infarction: A Meta-analysis of Randomized Trials. *Am J Med* 2014;127:939–953.
 20. Maroko PR, Kjekshus JK, Sobel BE, et al. Factors influencing infarct size following experimental coronary artery occlusions. *Circulation* 1971;43:67–82.
 21. Reimer KA, Rasmussen MM, Jennings RB. Reduction by propranolol of myocardial necrosis following temporary coronary artery occlusion in dogs. *Circ Res* 1973;33:353–363.
 22. Kjekshus JK. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. *Am J Cardiol* 1986;57:43F–49F.
 23. Lange R, Kloner RA, Braunwald E. First ultra-short-acting betaadrenergic blocking agent: its effect on size and segmental wall dynamics of reperfused myocardial infarcts in dogs. *Am J Cardiol* 1983;51:1759–1767.
 24. Mueller HS, Ayres SM. Propranolol decreases sympathetic nervous activity reflected by plasma catecholamines during evolution of myocardial infarction in man. *J Clin Invest* 1980;65:338–346.
 25. Yusuf S, Peto R, Lewis J, et al. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;27:335–371.
 26. Hjalmarson A, Herlitz J. Limitation of infarct size by beta blockers and its potential role for prognosis. *Circulation* 1983;67(6 Pt 2):168–171.
 27. Waldenstrom AP, Hjalmarson AC. Factors modifying ischemic injury in the isolated rat heart. *Acta Med Scand* 1977;201:533–538.
 28. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730–1737.
 29. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:489–497.
 30. Lopez-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:1341–1362.
 31. Tamargo JL, Delpón E. Optimisation of β -blockers pharmacology. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16(Suppl. 5):S8–S10.
 32. Frishman WH, Lazar EJ, Gorodokin G. Pharmacokinetic optimisation of therapy with beta-adrenergic-blocking agents. *Clin Pharmacokinet* 1991;20:311–318.
 33. Frishman WH. Carvedilol. *N Engl J Med* 1998;339:1759–1765.
 34. Mangrella M, Rossi F, Fici F, Rossi F. Pharmacology of nebivolol. *Pharmacol Res* 1998;38:419–431.
 35. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS). *Circulation* 1994;90:1765–1773.
 36. Van Veldhuisen DJ, Aass H, Allaf DE, et al. Presence and development of atrial fibrillation in chronic heart failure. Experiences from the MERIT-HF Study. *Eur J Heart Fail* 2006;8:539–546.
 37. Wikstrand J, Hjalmarson A, Waagstein F, et al. Dose of Metoprolol CR/XL and Clinical Outcomes in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:491–498.
 38. Goldstein S, Fagerberg B, Hjalmarson A, et al. Metoprolol Controlled Release/Extended Release in Patients With Severe Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:932–938.
 39. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JFG, et al., 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): randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362:7–13.
 40. Wikstrand J, Wedel H, Castagno D, McMurray JJV. The large-scale placebo-controlled beta-blocker studies in systolic heart failure revisited: results from CIBIS-II, COPENICUS and SENIORS-SHF compared with stratified subsets from MERIT-HF. *J Int Medicine* 2014;275:134–143.
 41. Bristow MR. Pathophysiologic and pharmacologic rationale for clinical management of chronic heart failure with beta-blocking agents. *Am J Cardiol* 1993;71:12C–22C.
 42. Bouzamondo A, Hulot JS, Sanchez P et al. Beta-blocker treatment in heart failure. *Fundam Clin Pharmacol* 2001;15:95–109.
 43. Waagstein F. Beta-blockers in congestive heart failure: the evolution of a new treatment concept – mechanism of action and clinical implications. *J Clin Basic Cardiol* 2002;5:215–223.
 44. Lábr K, Špinar J, Pařenica J, et al. Betablokátory v registru chronického srdečního selhání FAR NHL. *Kardiolog Rev Int Med* 2017;19:68–72.
 45. Špinarová M, Špinar J, Pařenica J, et al. Preskripce a dávkování inhibitorů RAAS u pacientů s chronickým srdečním selháním v registru FAR NHL. *Vnitř Lék* 2018;64:13–18.
 46. Málek F. Reaching betablockers target dose in elderly patients with chronic heart failure. *Cor Vasa* 2014;56:e37–e41.
 47. Düngen HD, Apostolović S, Inkrot S, et al.; on behalf of CIBIS-ELD Investigators. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. *Eur J Heart Fail* 2011;13:670–680.
 48. Marti CN, Fonarow GC, Anker SD, et al. Medication dosing for heart failure with reduced ejection fraction – opportunities and challenges. *Eur J Heart Fail* 2019;21:286–296.
 49. Yancy CW, Januzzi JL Jr, Allen LA, et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology task force on expert consensus decision pathways. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:201–230.

Betablokátory v sekundární prevenci infarktu myokardu s ohledem na aktuální výsledky studií ABYSS a REDUCE-AMI

(Beta-blockers in the secondary prevention of myocardial infarction with respect to recent results of ABYSS and REDUCE-AMI trials)

Petr Janský

Kardiologická klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 16. 3. 2025

Přijat: 20. 3. 2025

Dostupný online: 24. 3. 2025

Klíčová slova:

Betablokátory

Infarkt myokardu

Sekundární prevence

SOUHRN

Betablokátory zlepšují dlouhodobou prognózu pacientů po prodělaném infarktu myokardu. Jejich přínos je nepochybný u pacientů, kteří mají známky srdeční insuficience či dysfunkci levé komory srdeční. Pozitivní účinky však podle současných evropských guidelines převažují i u ostatních pacientů. Většina studií, které prokázaly snížení mortality i morbidity, byla provedena u pacientů s velkými infarkty v době, kdy nebyla k dispozici diagnostika pomocí moderních biomarkerů a účinná akutní i dlouhodobá léčba. Jsou proto zapotřebí nové klinické studie zkoumající přínos betablokátorů u pacientů se zachovanou systolickou funkcí levé komory, kteří jsou léčeni moderní farmakoterapií. Poněkud rozporné výsledky nedávno publikovaných studií REDUCE-AMI a ABYSS zatím nejsou důvodem k úpravě současných doporučení pro sekundární prevenci infarktu myokardu.

© 2025, ČKS.

ABSTRACT

Beta-blockers improve the long-term prognosis of patients after myocardial infarction. Their benefit is undoubted in patients who have signs of cardiac insufficiency or left ventricular dysfunction. However, according to current European guidelines, the positive effects also prevail in other patients. Most of the studies that have shown a reduction in mortality and morbidity have been conducted in patients with major heart attacks at a time when diagnosis using modern biomarkers and effective acute and long-term therapy were not available. Therefore, new clinical trials are needed to investigate the benefits of beta-blockers in patients with preserved left ventricular systolic function who are being treated with modern pharmacotherapy. The somewhat contradictory results of the recently published REDUCE-AMI and ABYSS studies do not currently warrant a change in the recommendations for secondary prevention of myocardial infarction.

Keywords:

Beta-blockers

Myocardial infarction

Secondary prevention

Úvod

Hemodynamické účinky betablokátorů vedou k poklesu spotřeby kyslíku a ke zlepšení průtoku věnitými tepnami. Důsledkem je zmírnění rizika ischemie myokardu. Přínosné jsou i antiarytmické účinky betablokátorů. Tyto vlastnosti jsou podkladem příznivého efektu v dlouhodobé léčbě po infarktu myokardu.

Již v roce 1981 byly publikovány převratné výsledky studie The Norwegian Multicenter Study Group, ve které během 33 měsíců léčby neselektivním betablokátelem timololem došlo u pacientů po infarktu myokardu ke snížení celkové mortality o 39,4 % oproti placebo.¹ Studie Beta-Blocker Heart Attack Trial (BHAT) randomizovala pacienty ve věku 30–69 let po prodělaném infarktu k léčbě neselektivním betablokátelem propranololem nebo pla-

cebem. Během 24 měsíců sledování byla celková mortalita ve skupině s propranololem 7,2 % a v placebové skupině 9,9 %, což představovalo snížení rizika úmrtí o 26,5 %.²

Ve studii Göteborg metoprolol trial byl beta₁-selektivní betablokátor metoprolol podáván v akutní fázi nitrožilně a poté perorálně v dávce 200 mg denně po dobu 90 dnů. Celková mortalita byla po tříměsíční léčbě metoprololem snížena o 36 % oproti placebo. Rozdíl v mortalitě přetrvával po dobu jednoho roku, přestože po ukončení tříměsíční randomizované fáze byli všichni pacienti převedeni na otevřenou léčbu metoprololem.³ Další prospektivní studie pak prokázaly nejenom snížení celkové mortality a mortality z kardiovaskulárních příčin, ale i redukci reinfarktů, výskytu arytmií a náhlé smrti.⁴ Například metaanalýza pěti studií s metoprololem zjistila snížení rizika náhlé smrti o 40 %.⁵

Adresa pro korespondenci: MUDr. Petr Janský, Kardiologická klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, V Úvalu 84/1, 150 06 Praha 5, Česká republika, e-mail: petr.jansky@lfmotol.cuni.cz

DOI: 10.33678/cor.2025.049

Význam betablokátorů v sekundární prevenci infarktu myokardu

Metaanalýza klinických studií v souhrnu s více než 54 000 pacienty našla v roce 1999 snížení celkové mortality o 23 % (95% interval spolehlivosti [CI] 15–31 %). Nejvíce přesvědčivá byla data pro léčbu metoprololem, propranololem a timololem. Horší výsledky vykazovaly zejména betablokátor s výraznou vnitřní sympatomimetickou aktivitou.⁶

Na přelomu tisíciletí byly publikovány přelomové studie prokazující dramatické zlepšení prognózy pacientů se srdeční insuficiencí po betablokátorech. Značný počet pacientů v těchto studiích měl srdeční selhání na podkladě ischemické choroby srdeční či prodělaného infarktu myokardu. Studie MERIT-HF našla u pacientů se srdečním selháním, kteří byli po infarktu myokardu, snížení celkové mortality o 40 %, výskytu náhlé smrti o 50 % a zhoršení srdečního selhání o 49 % při léčbě metoprololem ve srovnání s placebem.⁷

Na základě výše uvedených pozitivních účinků betablokátorů se stalo jejich podávání základem sekundární prevence a měřítkem kvality péče o nemocné po srdečním infarktu.⁸ Díky všeobecnému rozšíření reperfuzní léčby a pokrokům v dlouhodobé farmakoterapii došlo k výraznému zlepšení prognózy pacientů po infarktu myokardu. Snížil se tak podíl pacientů s rozsáhlými infarkty a srdečním selháváním.

Nabízí se proto otázka, jak velký přínos představují betablokátor v sekundární prevenci u současných pacientů.

V roce 2014 byly publikovány výsledky nové velké metaanalýzy randomizovaných klinických studií s betablokátory u nemocných po infarktu myokardu, která zahrnuje 60 studií se 102 003 pacienty. Podle jejich závěrů vedlo podávání betablokátorů ke snížení celkové mortality pouze ve studiích před érou reperfuzní léčby (80 % studií). Ve studiích s reperfuzní terapií byl již vliv betablokátorů na celkovou mortalitu neutrální. V obou skupinách studií však došlo po betablokátorech ke snížení výskytu rekurentních infarktů a anginy pectoris po 30 dnech sledování.⁹

Při absenci kvalitních prospektivních dat o dlouhodobém významu betablokátorů u moderně léčených pacientů se zachovanou systolickou funkcí jsme byli až do nedávné doby odkázáni pouze na informace z observačních studií či registrů. Ty jsou však zatíženy celou řadou nepřesností a interpretačních problémů.

Výsledky observační studie analyzující 3 236 pacientů s akutními koronárními syndromy s ejekční frakcí levé komory nad 50 % ukázaly signifikantní snížení mortality u pacientů léčených betablokátory – 14,4 % vs. 18,9 %; $p = 0,020$.¹⁰

Ve francouzské observační studii s více než 73 000 pacienty po infarktu myokardu, která probíhala v letech 2007–2012, vedlo vysazení betablokátorů ke zvýšení rizika mortality a rehospitalizací pro akutní koronární syndromy (poměr rizik [HR] = 1,17 [95% CI 1,01–1,35]).¹¹ Metaanalýza deseti observačních studií z roku 2015 s celkovým počtem 40 873 pacientů léčených primární perkutánní koronární intervencí zjistila při dlouhodobé léčbě betablokátory snížení celkové mortality o 42 %.¹²

Dosud největší metaanalýza šestnácti observačních studií publikovaných mezi lety 2000 a 2017 zahrnuje celkem 164 408 pacientů s infarkty s elevacemi i bez elevací úseku ST. Betablokátor užívalo 86,8 % pacientů. Většina nemocných měla zachovanou systolickou funkci levé komory bez známek srdečního selhání. Medián sledování byl 2,7 roku. Celková mortalita pacientů, kteří užívali betablokátor, byla snížena o 26 % (RR = 0,74; 95% CI 0,64–0,85). Při detailní statistické analýze však vliv betablokátorů na celkovou úmrtnost již nedosáhl statistické významnosti (adjustované relativní riziko = 0,90; 95% CI 0,77–1,04). Výpovědní hodnota této metaanalýzy byla omezena i absencí podrobnějších informací o typech a dávkování podávaných betablokátorů.¹³

Naše znalosti o významu betablokátorů u pacientů po infarktu myokardu výrazně rozšířily dvě velké kvalitně provedené klinické studie publikované v loňském roce.

Studie REDUCE-AMI

Do prospektivní randomizované studie REDUCE-AMI bylo zařazeno 5 200 pacientů po prodělaném akutním infarktu myokardu, kteří měli během hospitalizace provedenu koronární angiografii s revaskularizací a měli zachovanou systolickou funkci levé komory s ejekční frakcí minimálně 50 %.¹⁴ Pacienti byli jeden den až sedm dní po infarktu randomizováni v poměru 1 : 1 k dlouhodobé nezaslepené léčbě betablokátorem nebo bez betablokátoru. Preferenčně byl indikován metoprolol v doporučené cílové dávce 100 mg denně. Alternativně bylo možno podávat bisoprolol v cílové dávce 5 mg denně. Pacientům bylo doporučeno betablokátor nevysazovat, pokud se nevyskytne kontraindikace. Pacienti bez betablokátoru jej naopak mohli začít užívat jen v případě jasné klinické potřeby. Převážná většina pacientů (95,4 %) byla zařazena a sledována v rámci švédského národního registru SWEDEHEART. Střední věk souboru byl 65 let, 22 % tvořily ženy, infarkt myokardu s elevacemi úseku ST mělo 35 % pacientů. Průměrná doba do randomizace byla dva dny od přijetí do nemocnice. Revaskularizace během vstupní hospitalizace byla provedena u více než 99 % nemocných (perkutánní koronární intervence u 95 % a chirurgická revaskularizace u 4 % případů). Velmi kvalitní byla farmakoterapie nastavená při propuštění z nemocnice. 96 % pacientů užívalo protidestičkovou léčbu, 98 % statin a 80 % inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo sartan.

Primárním sledovaným parametrem studie byla kombinace úmrtí a recidivy infarktu myokardu. Mezi sekundární parametry patřila celková úmrtnost, úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarkty myokardu a hospitalizace pro srdeční selhání nebo pro fibrilaci síní.

Při plánování studie autoři předpokládali, že incidence primárního sledovaného parametru bude více než 7 % ročně. Zařazení pacienti však měli riziko takřka třikrát nižší. Během 3,5 roku střední doby sledování se primární výsledek statisticky významně nelišil. Vyskytl se u 7,9 % pacientů léčených betablokátorem ve srovnání s 8,3 % u pacientů bez betablokátoru (HR 0,96, 95% CI 0,79–1,16, $p = 0,64$). Ve skupině s betablokátory byl také u většiny sekundárních ukazatelů zjištěn velmi mírný trend k niž-

šímu výskytu (celková mortalita 3,9 % vs. 4,1 %, infarkt myokardu 4,5 % vs. 4,7 %, hospitalizace pro fibrilaci síní 1,1 % vs. 1,4 %, hospitalizace pro srdeční selhání 0,8 % vs. 0,9 %). Žádný z rozdílů však nedosáhl statistické významnosti. Zajímavým zjištěním bylo, že se obě skupiny nelišily ve výskytu bezpečnostních parametrů zaměřených na nežádoucí účinky betablokátorů (hospitalizace pro bradyarytmie, pokročilé síňokomorové blokády, hypotenze, synkopy či nutnost implantace kardiostimulátoru). Odlišná nebyla ani četnost hospitalizací pro asthma bronchiale, chronickou obstrukční plicní nemoc a cévní mozkové příhody. Výše uvedené výsledky byly konzistentní ve všech předem specifikovaných podskupinách pacientů.

Léčba betablokátory byla tedy velmi dobře snášena, ale vzhledem k velmi nízkému riziku studované populace nedosáhla statisticky významného zlepšení prognózy.

Problémem omezujícím výpovědní hodnotu studie byl poměrně častý výskyt přechodů mezi oběma skupinami. Po zhruba jednom roce sledování v betablokátorové skupině jen 81,9 % pacientů stále užívalo betablokátor. Ve skupině bez betablokátorů naopak betablokátor užívalo 14,3 % pacientů. Informace o adherenci k určené studijní léčbě v dalším průběhu studie po více než jednom roce sledování navíc není k dispozici. Data o výskytu a závažnosti anginy pectoris či dušnosti byla analyzována jen u části pacientů a maximálně do jednoho roku po zařazení. Nebyla provedena analýza výskytu komorových arytmí a náhlé smrti. Za zmínku stojí, že průběh studie a kvalita sledování byly také ovlivněny probíhající pandemií covidu-19. Je třeba zdůraznit, že studie REDUCE-AMI zkoumala velmi kvalitně léčené pacienty s mimořádně nízkým vstupním rizikem. Nebyli do ní navíc vůbec zařazováni pacienti s mírně sníženou ejekční frakcí v rozmezí 40–49 %.

Aplikovatelnost výsledků studie REDUCE-AMI na širokou populaci pacientů po infarktu myokardu s normální nebo mírně sníženou systolickou funkcí je tedy sporná.

Studie ABYSS

Studie ABYSS byla prospektivní randomizovaná studie, která byla provedena ve 49 francouzských centrech. Zúčastnilo se jí 3 698 pacientů, kteří prodělali infarkt myokardu před více než šesti měsíci a v rámci sekundární prevence užívali betablokátor bez ohledu na typ a dávku. Pro vstup do studie musela být ejekční frakce levé komory vyšší než 40 %.¹⁵

Nemohli být zařazeni jedinci, kteří měli známky srdečního selhání nebo kteří měli jinou než sekundárně preventivní indikaci k léčbě betablokátozem, např. léčbu arteriální hypertenze, anginu pectoris či poruchy srdečního rytmu.

Pacienti byli v poměru 1 : 1 otevřeně randomizováni buď k přerušení léčby, nebo k jejímu pokračování. Střední věk souboru byl 64 let, muži tvořili 83 %. 63 % pacientů prodělalo infarkt myokardu s elevací úseku ST a 7,8 % mělo v anamnéze více než jeden infarkt. Střední doba od posledního infarktu do randomizace byla 2,9 roku. Pacienti byli léčeni velmi kvalitně – 95 % bylo po infarktu revaskularizováno (v 96,9 % případů perkutánní koronární intervencí). 22,8 % nemocných v době randomizace stále užívalo ticagrelor nebo prasugrel.

Primárním kombinovaným ukazatelem studie byl výskyt úmrtí, nefatálních infarktů myokardu, nefatálních cévních mozkových příhod a hospitalizací z kardiovaskulárních příčin. Hodnocení klinických ukazatelů probíhalo s použitím centrální zaslepené adjudikace. Hlavním sekundárním výsledným parametrem bylo měření kvality života standardizovaným dotazníkem EQ5D. Během tří let střední doby sledování se přechod z jedné skupiny do druhé vyskytl v 5,7 % případů. Častější byl u pacientů s přerušením léčby betablokátozem (8,6 %) než bez přerušení (2,8 %). Na konci studie ABYSS se primární ukazatel vyskytl u 432 z 1 812 (23,8 %) pacientů randomizovaných k přerušení léčby a u 384 z 1 821 (21,1 %) pacientů, kteří pokračovali v nepřerušované léčbě. Nebylo tak dosaženo předem stanovené statistické hranice pro průkaz non-inferiority strategie přerušení léčby betablokátozem. Hlavním důvodem byly častější hospitalizace spojené s revaskularizačními zákroky u pacientů s přerušením léčby (18,9 % vs. 16,6 %). Ve výskytu kombinace úmrtí, nefatálních infarktů myokardu a cévních mozkových příhod naproti tomu nebyl nalezen statisticky významný rozdíl (7,2 % ve skupině s přerušením a 6,8 % ve skupině bez přerušení léčby). Na začátku studie, po šesti a dvanácti měsících byla hodnocena kvalita života pomocí dotazníku EQ5D a dalších otázek zaměřených na nežádoucí účinky betablokátorů. Vysazení betablokátorů nevedlo ke zlepšení analyzovaných parametrů, což je významným potvrzením velmi dobré tolerability dlouhodobého podávání betablokátorů.

Přínosy a limitace studií REDUCE-AMI a ABYSS

Studie REDUCE-AMI a ABYSS významně posunuly naše poznání postavení betablokátorů v moderní dlouhodobé léčbě pacientů po infarktu myokardu.

K jejich limitacím patří jejich otevřené uspořádání a v případě studie REDUCE-AMI i absence centrální adjudikace, takže posuzování některých klinických výsledků nemohlo být zcela objektivní. Tato nevýhoda je zvláště významná při hodnocení klinické symptomatologie a z ní vyplývajících hospitalizací. Některé betablokátory podávané v obou studiích navíc nemají k dispozici data z kvalitních prospektivních studií u pacientů po infarktu myokardu. Také dávkování léků nedosáhlo doporučených hodnot. Nejednoznačné a vzájemně si poněkud odporující výsledky obou studií zatím neumožňují definitivní závěry o současném významu betablokátorů u pacientů po infarktu myokardu bez známek srdečního selhání a s ejekční frakcí levé komory nad 40 %.

Probíhající studie

Je třeba vyčkat na zveřejnění výsledků dalších dosud probíhajících randomizovaných prospektivních studií. Jejich závěry bychom měli mít k dispozici v příštích několika letech. Tři velké studie zkoumají efekt betablokátorů u pacientů po infarktu myokardu se zachovanou ejekční frakcí levé komory. Na rozdíl od studie REDUCE-AMI však norská studie BETAMI¹⁶, dán-

ská studie DANBLOCK¹⁷ a španělsko-italská studie REBOOT-CNIC¹⁸ zařazují také pacienty se středně sníženou systolickou funkcí s ejekční frakcí nad 40 %. Studie DANBLOCK a BETAMI navíc umožňují i zařazování pacientů bez časné invazivní strategie. Korejská studie SMART-DECISION¹⁹ posuzuje podobně jako studie ABYSS dopad ukončení léčby betablokátory po určité době od proběhlého infarktu. Zajímavý může být i výsledek kanadské studie ABBREVIATE,²⁰ která je zaměřena na efekt vysazení betablokátorů u pacientů se stabilní ischemickou chorobou srdeční, kteří nemají projevy srdečního selhání nebo dysfunkci levé komory. Studie REDUCE-AMI a ABYSS spolu se studiemi dosud probíhajícími představují populaci více než 20 000 pacientů. Jejich souhrnná analýza nám již pravděpodobně umožní poměrně přesné posouzení současného přínosu betablokátorů v dlouhodobé léčbě pacientů po infarktu myokardu.

Závěr

Terapeutické pokroky v posledních desetiletích zásadním způsobem zlepšily prognózu pacientů s infarktem myokardu. Význam betablokátorů tak již není tak dramatický, jako byl v době jejich uvedení do praxe. Jsou však stále nepostradatelnou součástí našich léčebných možností. To se odráží v platných odborných doporučeních. Přínos betablokátorů je zcela jednoznačný u nemocných po infarktu s ejekční frakcí levé komory pod 40 % bez ohledu na přítomnost symptomů srdečního selhání (doporučení IA). Dále platí, že jejich podání by mělo být zváženo u všech ostatních pacientů bez ohledu na funkci levé komory (doporučení IIaB).²¹ Na základě současných znalostí není žádný důvod tato doporučení modifikovat. Je však třeba zdůraznit, že bychom měli upřednostňovat ty betablokátory, které mají kvalitní důkazy z klinických studií. Z betablokátorů dostupných na českém trhu mají dle SPC a klinických dat schválení pouze molekuly metoprololu a acebutololu. Důležité je také podávat betablokátory v dostatečných denních dávkách. Léčba má být dlouhodobá, ale k jejímu trvání se vzhledem k nedostatku dat současná doporučení nevyjadřují. Jak je však naznačují výsledky studie ABYSS, předčasné ukončení léčby může znamenat pro pacienty zvýšení rizika zdravotních komplikací.

Prohlášení autora o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Žádné.

Prohlášení autora o etických aspektech publikace

Práce byla vedena v souladu s Helsinskou deklarací.

Literatura

1. Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981;304:801–807.
2. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA* 1982;247:1707–1714.
3. Hjalmarson A, Herlitz J, Holmberg S, et al. The Göteborg metoprolol trial. Effects on mortality and morbidity in acute myocardial infarction. *Circulation* 1983;67:126–132.
4. Olsson G, Rehnqvist N, Sjögren A, et al. Long-term treatment with metoprolol after myocardial infarction: effect on 3 year mortality and morbidity. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:1428–1437.
5. Olsson G, Wikstrand J, Warnold I, et al. Metoprolol-induced reduction in postinfarction mortality: pooled results from five double-blind randomized trials. *Eur Heart J* 1992;13:28–32.
6. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Betablockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730–1737.
7. János A, Ghali JK, Herlitz J, et al. Metoprolol CR/XL in postmyocardial infarction patients with chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. *Am Heart J* 2003;146:721–728.
8. Jneid H, Addison D, Bhatt DL, et al. 2017 AHA/ACC Clinical Performance and Quality Measures for Adults With ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10:e000032.
9. Bangalore S, Makani H, Radford M, et al. Clinical outcomes with β -blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2014;127:939–953.
10. Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Redondo-Diéguez A, et al. Prognostic Benefit of Beta-blockers After Acute Coronary Syndrome With Preserved Systolic Function. *Still Relevant Today?* *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2015;68:585–591.
11. Neumann A, Maura G, Weill A, et al. Clinical Events After Discontinuation of β -Blockers in Patients Without Heart Failure Optimally Treated After Acute Myocardial Infarction: A Cohort Study on the French Healthcare Databases. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018;11:e004356.
12. Huang BT, Huang FY, Zuo ZL, et al. Meta-Analysis of Relation Between Oral β -Blocker Therapy and Outcomes in Patients With Acute Myocardial Infarction Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 2015;115:1529–1538.
13. Dahl Aarvik M, Sandven I, Dondo TB, et al. Effect of oral β -blocker treatment on mortality in contemporary post-myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019;5:12–20.
14. Yndegegn T, Lindahl B, Mars K, et al. Beta-Blockers after Myocardial Infarction and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2024;390:1372–1381.
15. Silvain J, Cayla G, Ferrari E, et al. Beta-Blocker Interruption or Continuation after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2024;391:1277–1286.
16. Munkhaugen J, Ruddox V, Halvorsen S, et al. BETA-blocker Treatment After acute Myocardial Infarction in revascularized patients without reduced left ventricular ejection fraction (BETAMI): Rationale and design of a prospective, randomized, open, blinded end point study. *Am Heart J* 2019;208:37–46.
17. Kristensen AMD, Bovin A, Zwisler AD, et al. Design and rationale of the Danish trial of beta-blocker treatment after myocardial infarction without reduced ejection fraction: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2020;21:415.
18. Rossello X, Raposeiras-Roubin S, Latini R, et al. Rationale and design of the pragmatic clinical trial tREatment with Beta-blockers after myOcardial infarction withOut reduced ejection fracTion (REBOOT). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2022;8:291–301.
19. Choi KH, Kim J, Kang D, et al. Discontinuation of β -blocker therapy in stabilised patients after acute myocardial infarction (SMART-DECISION): rationale and design of the randomised controlled trial. *BMJ Open* 2024;14:e086971.
20. Steg PG. Routine Beta-Blockers in Secondary Prevention – On Injured Reserve. *N Engl J Med* 2024;390:1434–1436.
21. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119–177.

Betablokátory v léčbě hypertenze

(Beta-blockers in the treatment of hypertension)

Renata Cífková^{a,b}

^a Centrum kardiovaskulární prevence, 1. lékařská fakultá Univerzity Karlovy a Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha, Česká republika
^b II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:
Vložen do systému: 19. 3. 2025
Přijat: 19. 3. 2025
Dostupný online: 24. 3. 2025

Klíčová slova:
Antihypertenziva
Kojení
Krevní tlak
Lék první volby
Protektivní účinek betablokátorů
Těhotenství

Keywords:
Antihypertensive drugs
Blood pressure
First choice treatment
Lactation
Pregnancy
Protective effect of beta-blockers

SOUHRN

Betablokátory se v současné době řadí mezi pět hlavních skupin antihypertenziv s prokázaným poklesem kardiovaskulární (KV) morbidity i mortality. Poslední doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH) přehodnotila jejich postavení v léčbě hypertenze a zařadila je mezi léky první volby v léčbě hypertenze. Prevence KV komplikací u hypertenze byla prokázána velkými klinickými studiemi pro atenolol, metoprolol, oxprenolol a propranolol. Betablokátory jsou široce užívány v léčbě hypertenze provázené komorbiditami, jako je chronický koronární syndrom, stav po infarktu myokardu, arytmie, angina pectoris, srdeční selhání se sníženou i zachovanou ejekční frakcí, akutní koronární syndrom, fibrilace síní, dále u žen v reprodukčním věku nebo plánujících těhotenství a v léčbě hypertenze v těhotenství. Podávání betablokátorů je obzvláště vhodné u hyperteniků s klidovou srdeční frekvencí > 80/min. Příznivé účinky betablokátorů byly prokázány ve více než padesáti klinických situacích, z nichž některé jsou mimo oblast kardiovaskulárních onemocnění. Betablokátory lze podávat i v těhotenství: labetalol je považován za lék první volby pro léčbu hypertenze v těhotenství, metoprolol lze bezpečně podávat v pozdější fázi těhotenství a je rovněž kompatibilní s kojením.

© 2025, ČKS.

ABSTRACT

Beta-blockers are currently among the five major classes of antihypertensive drugs with a proven reduction in cardiovascular (CV) morbidity and mortality. The latest recommendations of the European Society of Hypertension (ESH) have reassessed their position in the treatment of hypertension and have included them among the drugs of the first choice in the treatment of hypertension. Prevention of cardiovascular (CV) complications in hypertension has been documented by large clinical trials for atenolol, metoprolol, oxprenolol, and propranolol. Beta-blockers are widely used in the management of hypertension accompanied by comorbidities such as chronic coronary syndrome, post-myocardial infarction, arrhythmias, angina pectoris, heart failure with reduced or preserved ejection fraction, acute coronary syndrome, atrial fibrillation, as well as in women of reproductive age or planning pregnancy and in the treatment of hypertension in pregnancy. Administration of beta-blockers is particularly indicated in hypertensive patients with a resting heart rate > 80/min. The beneficial effects of beta-blockers have been demonstrated in more than fifty clinical conditions, some of which are outside the field of CV disease. Beta-blockers may also be used in pregnancy: labetalol is considered a drug of choice for treatment of hypertension in pregnancy, while metoprolol is safe in a later phase of pregnancy being also compatible with breastfeeding.

Betablokátory byly primárně vyvinuty jako léky s antianginózním a antiarytmickým účinkem, teprve později byly použity v léčbě hypertenze. Betablokátory se v současné době řadí mezi pět základních skupin antihypertenziv, které snižují kardiovaskulární morbiditu i mortalitu.

Jednou ze zásadních novinek doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH) z roku 2023¹ je přehodnocení postavení betablokátorů v léčbě hypertenze a jejich zařazení mezi léky první volby v léčbě hypertenze, tzn. že jsou postaveny na stejnou úroveň jako ostatní skupiny antihypertenziv, tj. thiazidy nebo thiazidům podobná diuretika (chlortalidon a indapamid), inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), blokátory receptorů AT₁ pro angiotenzin II a blokátory kalciových kanálů. Tento přístup je odlišný od řady dalších doporučení (obr. 1).²⁻⁵

Betablokátory byly považovány za důležité léky pro iniciaci léčby a udržovací léčbu hypertenze také v předchozích doporučeních ESH, která byla vydávána společně s Evropskou kardiologickou společností (ESC) od roku 2003. Ve společných doporučeních ESC/ESH z roku 2018⁶ bylo zmíněno, že u betablokátorů podobně jako u ostatních skupin antihypertenziv byla v randomizovaných klinických studiích prokázána schopnost účinně snižovat krevní tlak (TK) a kardiovaskulární příhody. Z tohoto důvodu jsou betablokátory považovány za jednu z hlavních skupin antihypertenziv, která má stejný stupeň důkazů jako zbývající čtyři skupiny antihypertenziv. Navzdory tomu v doporučeních z roku 2018⁶ betablokátory nebyly zahrnuty mezi léky první volby u hypertenze a byly doporučeny pouze pro specifické klinické situace, jako jsou

doprovodná srdeční onemocnění (srdeční selhání, angina pectoris, stavy po infarktu myokardu a fibrilace síní), nebo u mladých žen, které jsou těhotné nebo plánují těhotenství. Postavení betablokátorů v posledních doporučeních ESC pro léčbu zvýšeného krevního tlaku a hypertenze se zásadněji nemění.⁵

Důvody pro zlepšení postavení betablokátorů v léčbě hypertenze v doporučeních ESH z roku 2023 byly následující:

- 1. Schopnost snižovat TK** – bylo prokázáno, že betablokátory snižují systolický TK (STK) a diastolický TK (DTK) podobně jako ostatní hlavní skupiny antihypertenziv.⁷
- 2. Protektivní účinek betablokátorů v placebem kontrolovaných studiích** – obrázek 2 znázorňuje výsledky metaanalýzy placebem kontrolovaných studií.⁸ U pacientů, kteří byli randomizováni k léčbě betablokátory, byl pokles STK o 10–11 mm Hg provázen poklesem kardiovaskulárních (KV) příhod o 25 % a snížením mortality z KV příčin o 23 %.⁸ Další důkaz o protektivním účinku betablokátorů přinesla metaanalýza publikovaná v roce 2020,⁹ jež zahrnuje všechny dostupné studie u pacientů s hypertenzí nebo jinými kardiovaskulárními onemocněními (KVO), ve kterých byli pacienti léčeni betablokátory porovnáváni s placebovou skupinou nebo neléčenou skupinou.
- 3. Studie porovnávající betablokátory s ostatními antihypertenzivy** dospěly v řadě případů k poněkud rozdílným výsledkům. To se týká zejména dvou studií, a to LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in

Preskripční pokyny:

- U většiny pacientů zahajte léčbu dvojkombinací
- Titrujte dávky do maximálně tolerované výše, event. přidejte třetí lék
- Podávání jednou denně (přednostně ráno)
- V případě potřeby přidejte další léky
- Dávejte vždy přednost kombinacím v jedné pilulce

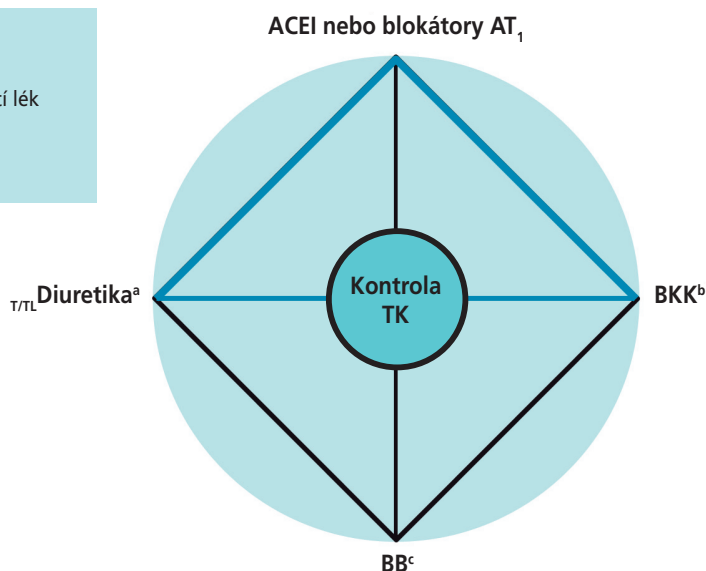
Další lékové skupiny

Léčba hypertenze:

- Steroidní MRA
- Kličková diuretika
- Alfa₁-blokátory
- Centrálně působící léky
- Vazodilatační látky

Doprovodná onemocnění:

- ARNI
- SGLT2i
- Nesteroidní MRA

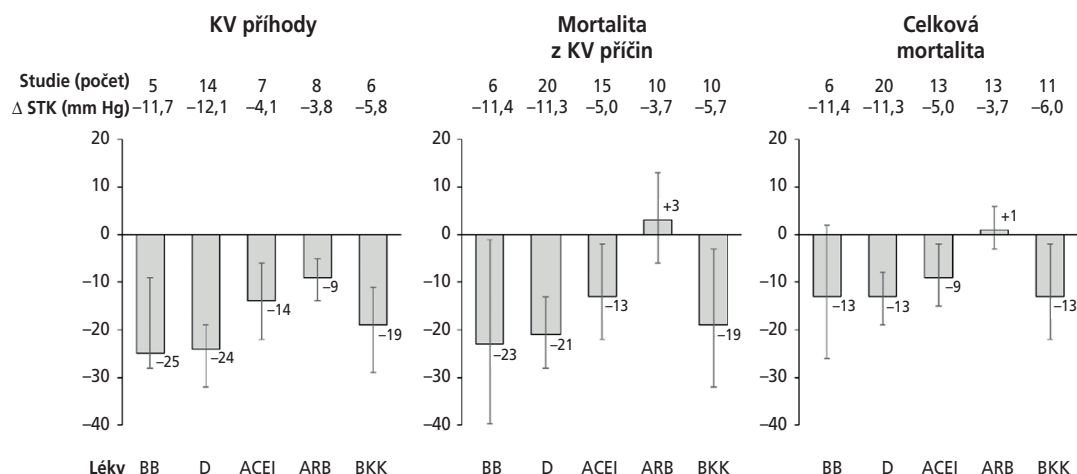


Obr. 1 – Lékové skupiny pro léčbu hypertenze. ACEI – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu; ARNI – duální inhibitory receptoru AT₁ a neprilysinu – sacubitril/valsartan; BB – betablokátory; BKK – blokátory kalciových kanálů; MRA – antagonisté mineralokortikoidních receptorů; SGLT2i – inhibitory SGLT2 (glifoziny); T/TL – thiazidová/thiazidům podobná.

^a Diuretika: zvažte převod z thiazidových nebo thiazidům podobných diuretik na kličková diuretika při odhadované glomerulární filtraci (eGFR) 30–45 ml/min/1,73 m²; použijte kličková diuretika při eGFR < 30 ml/min/1,73 m².

^b Non-dihydropyridinové BKK by neměly být podávány současně s BB.

^c BB by měly být podávány v souladu s doporučeními a v dalších vybraných klinických situacích, ve kterých léčba BB může být přínosná (tabulka 2).



Obr. 2 – Ovlivnění sledovaných KV příhod, mortality z KV příčin a celkové mortality u hypertenziků iniciálně léčených betablokátory, diuretiky, ACEI, blokátory kalciových kanálů nebo blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II. Výsledky metaanalýzy.⁸

ACEI – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu; ARB – blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II; BB – betablokátory; BKK – blokátory kalciových kanálů; D – diuretika; KV – kardiovaskulární.

Výsledky jsou uvedeny jako průměrné hodnoty a 95% interval spolehlivosti (CI) ze studií, ve kterých byly pacienti randomizováni k placebu nebo do neléčené skupiny.

hypertension)¹⁰ a ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial),¹¹ ve kterých byly betablokátory spojeny s vyšším rizikem KV příhod. V obou těchto studiích byl atenolol, který rozhodně nemá ideální farmakokineticke vlastnosti, podáván v jedné denní dávce. Ve stu-

dii ASCOT byly navíc v atenololové větvi hodnoty STK přibližně o 3 mm Hg vyšší.

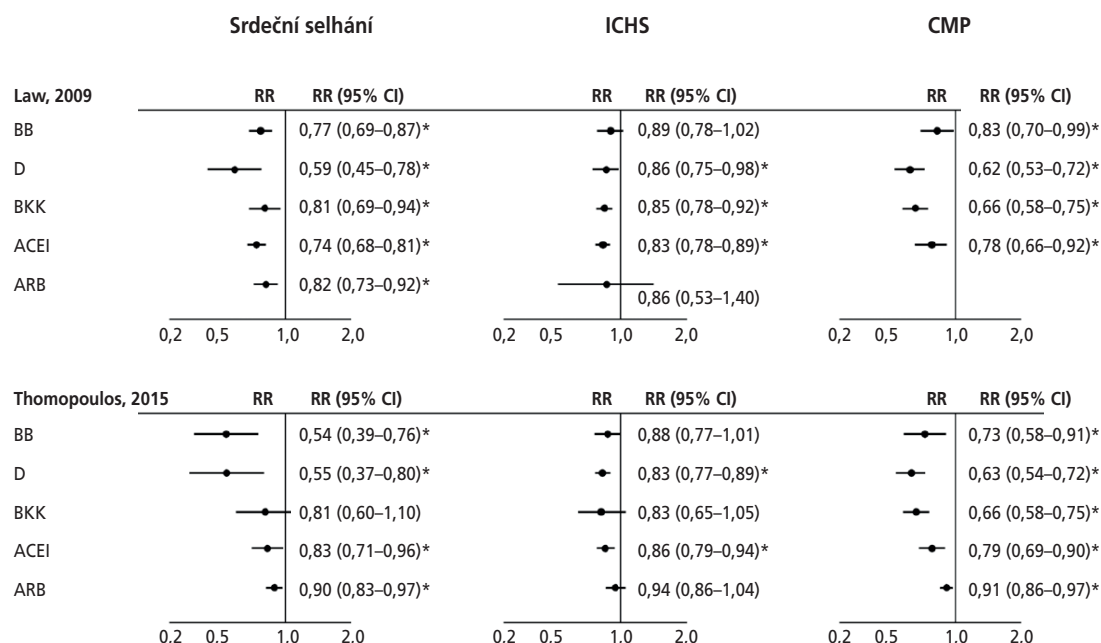
4. Betablokátory a studie s kombinací antihypertenziv. Tabulka 1 uvádí deset studií, ve kterých komparativní léčba (blokátor kalciových kanálů + diuretikum, ACEI +

Tabulka 1 – Studie porovnávající účinek kombinace betablokátorů s placebem nebo jinou dvojkombinací

Studie	Léčba	Komparátor	Rozdíl v STK (mm Hg)	Výsledek (pokles RR)
Coope and Warrender	BB + Diur	Placebo	-18	-42 % CMP ($p < 0,03$)
SHEP	BB + Diur	Placebo	-13	-36 % CMP ($p < 0,0001$)
STOP	BB + Diur	Placebo	-23	-40 % KV příhody ($p = 0,003$)
CAPPP	BB + Diur	ACEI + Diur	-3	0 rozdíl v KV příhodách
LIFE	BB + Diur	AT ₁ -blok + Diur	+1	+26 % CMP ($p < 0,001$)
ALLHAT	BB + Diur	ACEI + BB	-2	0 rozdíl v KV příhodách
ALLHAT	BB + Diur	BKK + BB	-1	0 rozdíl v KV příhodách
CONVINCE	BB + Diur	BKK + Diur	0	0 rozdíl v KV příhodách
NORDIL	BB + Diur	ACEI + BKK	-3	0 rozdíl v KV příhodách
INVEST	BB + Diur	ACEI + BKK	0	0 rozdíl v KV příhodách
ASCOT	BB + Diur	ACEI + BKK	+3	+16 % KV příhod ($p < 0,001$)
ELSA	BB + Diur	BKK + Diur	0	0 rozdíl v KV příhodách
STOP-2	BB + Diur	ACEI nebo obvyklá léčba	0	0 rozdíl v KV příhodách
COPE	BB + BKK	BKK + AT ₁ -blok	-0,8	0 rozdíl v KV příhodách/CMP
COPE	BB + BKK	BKK + Diur	-0,7	0 rozdíl v KV příhodách/CMP

Rozdíl v STK (mm Hg) uvádí rozdíl mezi poklesem STK v betablokátorové větvi a v komparátorové větvi.

ACEI – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu; ALLHAT – Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial; AT₁-blok – blokátory receptorů AT₁; ASCOT – Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial; BB – betablokátory; BKK – blokátory kalciových kanálů; CAPPP – Captopril Prevention Project; Conv. T – konvenční (obvyklá) léčba; CONVINCE – Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points; COPE – Combination therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events; Diur – diuretika; ELSA – European Lacidipine Study on Atherosclerosis; INVEST – International Verapamil-Trandolapril Study; KV – kardiovaskulární; LIFE – Losartan Intervention For Endpoint reduction in Hypertension; NORDIL – Nordic Diltiazem; SHEP – Systolic Hypertension in the Elderly Program; STK – systolický krevní tlak; STOP – Swedish Trial in Old Patients with hypertension. Upraveno podle Mancia et al.¹



Obr. 3 – Snížení rizika srdečního selhání, ICHS a CMP u pacientů iniciálně randomizovaných k léčbě betablokátory, diuretiky, ACEI, blokátory kalciových kanálů nebo blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II ve srovnání s placebem nebo neléčenými pacienty. Podle metaanalýzy.^{9,13} ACEI – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu; ARB – blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II; BB – betablokátory; BKK – blokátory kalciových kanálů; CI – interval spolehlivosti; CMP – cévní mozková příhoda; D – diuretika; ICHS – ischemická choroba srdeční; RR – snížení rizika. * Hvězdičky ukazují statistickou významnost.

diuretikum, ACEI + blokátor kalciových kanálů) ke kombinaci betablokátorů a diuretika nebyla spojena s lepší prognózou. Významné rozdíly nebyly pozorovány ani ve studiích porovnávajících kombinaci betablokátorů a diuretika s blokátory kalciových kanálů v kombinaci s diuretikem nebo blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II.

Na základě placebem kontrolovaných a srovnávacích studií byly v doporučeních ESH z r. 2023¹ betablokátory zahrnuty mezi hlavní skupiny antihypertenziv, které mohou být užívány v kombinaci se všemi hlavními antihypertenzivy.

Betablokátory a specifické sledované příhody v placebem kontrolovaných studiích

Zásadní a bohužel silně rozšířený argument proti užívání betablokátorů u hypertenze je, že tyto léky nejsou protektivní proti cévním mozkovým příhodám, které jsou dávány do příčinné souvislosti se zvýšeným TK.¹² Byly provedeny dvě metaanalýzy,^{8,13} které obě prokázaly významné snížení rizika CMP betablokátory ve srovnání s placebem nebo neléčenou skupinou (obr. 3). Je důležité zdůraznit, že v obou těchto metaanalýzách snížení rizika CMP dosažené betablokátory (–17 % a –27 %) bylo menší než u diuretik (–38 % a –37 %) a blokátorů kalciových kanálů (–4 % a –34 %), ale srovnatelné se snížením rizika navozeným ACEI (–22 % a –21 %) nebo blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II, pro které byla k dispozici pouze jedna metaanalýza,⁸ jež ukazuje 10% snížení rizika CMP.

Betablokátory a specifické sledované příhody v randomizovaných srovnávacích studiích

Doporučení ESH z roku 2023¹ sice nevynechala zmínku o tom, že metaanalýzy studií porovnávajících betablokátory s ostatními antihypertenzivy konzistentně nacházely menší snížení rizika CMP pomocí betablokátorů v porovnání s ostatními antihypertenzivy. Současně je však zmíněno, že toto je pouze jeden z rozdílů mezi hlavními skupinami antihypertenziv. ACEI jsou rovněž méně protektivní před CMP¹⁴ a současně více chrání před ischemickou chorobou srdeční (ICHS). Rovněž bylo prokázáno, že blokátory systému renin-angiotenzin jsou více nefroprotektivní než betablokátory.¹⁵ V jedné z největších metaanalýz¹³ bylo prokázáno, že betablokátory mají výrazně větší kardioprotektivní účinek než všechny ostatní léky u pacientů s anamnézou recentního infarktu myokardu.

Betablokátory snižují centrální tlak méně než ostatní skupiny antihypertenziv.¹⁶ Bylo prokázáno, že betablokátory s přímým vazodilatačním účinkem navozují větší pokles centrálního tlaku než konvenční betablokátory.^{17,18}

Další výhody a nevýhody betablokátorů

- Betablokátory jsou ve srovnání s ostatními antihypertenzivy méně účinné v regresi subklinického orgánového poškození.
- Betablokátory mají méně příznivý profil tolerability ve srovnání s ACEI a blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II (snížená tolerance fyzické zátěže, únava, chladné

končetiny) u mladých i starších pacientů, což zvyšuje riziko přerušení léčby.

- Betablokátory navozují inzulinovou rezistenci a jsou spojeny s vyšším rizikem rozvoje diabetu 2. typu u pre-disponovaných pacientů, jako jsou osoby s metabolickým syndromem.¹⁹ U diabetiků s ICHS, zvláště po infarktu myokardu, betablokátory snižují celkovou mortalitu i mortalitu z KV příčin.²⁰
- Betablokátory byly po dlouhé období kontraindikovány u ischemické choroby dolních končetin (ICHDK) nebo chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN).

V mezidobí se však ukázalo, že některé nežádoucí účinky betablokátorů (např. erektilní dysfunkce nebo deprese) byly nadhodnocovány.^{21,22} V současné době jsou betablokátory podávány pacientům s CHOPN i ICHDK, kde mohou být dokonce více kardioprotektivní, protože ICHS je u těchto pacientů velmi častá. Nežádoucí účinky betablokátorů lze minimalizovat kombinační léčbou, ve které jsou obvykle užívány nižší dávky, které bývají spojeny s nižším výskytem nežádoucích účinků.

Tabulka 2 – Vybrané choroby a klinické situace pro podávání betablokátorů u hypertoniků¹

Vybrané indikace pro léčbu betablokátory v souladu s doporučeními

- Chronický koronární syndrom, ovlivnění ischemie
- Stav po infarktu myokardu: arytmie, angina pectoris, známá nekompletní revaskularizace, srdeční selhání
- Akutní koronární syndrom
- Srdeční selhání se sníženou a zachovanou ejekční frakcí (HFrEF a HFpEF)
- Fibrilace síní: prevence, ovlivnění rytmu, ovlivnění srdeční frekvence
- Ženy reprodukčního věku/plánující těhotenství
- Hypertenze v těhotenství

Další vybrané klinické situace, ve kterých léčba betablokátory může být přínosná

- Hypertenze se zvýšenou klidovou frekvencí > 80 tepů/min
- Emergentní a urgentní stavy a parenterální podání
- Hypertenze v perioperačním období
- Velké nekoronární chirurgické výkony
- Výrazná presorická odpověď na fyzickou zátěž a stres
- Hyperkinetická cirkulace
- Syndrom posturální ortostatické tachykardie
- Ortostatická hypertenze
- Obstrukční spánková apnoe
- ICHDK klaudikačního stadia
- CHOPN
- Portální hypertenze, jícnové varixy v důsledku cirhózy a opakované krvácení z varixů
- Glaukom
- Tyreotoxikóza, hypertyreóza,
- Hyperparatyreóza u uremických stavů
- Migrenózní bolesti hlavy
- Esenciální tremor
- Anxiózní stavy
- Psychiatrická onemocnění (posttraumatický stres)

HFpEF – srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí; HFrEF – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí; CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc; ICHDK – ischemická choroba dolních končetin.

Užívání betablokátorů v kardiologii je dobře zdůvodněno v těchto klinických situacích: infarkt myokardu, angina pectoris, srdeční selhání, fibrilace síní, subaortální stenóza, syndrom dlouhého intervalu QT, stav po aortokoronárním bypassu, disekce aorty, aneurysma ascendentní nebo abdominální aorty, tepová frekvence > 80 tepů/min (**tabulka 2**).²³ Kromě léčby, která se řídí doporučenými postupy (guidelines directed medical treatment, GDMT), betablokátory vykazují příznivé účinky ve více než 50 klinických situacích, z nichž některé nejsou z oblasti kardiiovaskulárních onemocnění (**tabulka 2**).

Snížená tolerabilita a ostatní nepohodlí spojené s betablokátory může být minimalizováno novou generací betablokátorů, které mají výrazně větší beta₁-selektivitu, případně vazodilatační účinky.²⁴

Betablokátory snižují sympatickou aktivitu, obvykle provázající hypertenzi od časných do pozdních stadií, a představují tak z patofyziologického hlediska adekvátní léčbu.²³ To se týká zejména pacientů s vyšší tepovou frekvencí, která je podmíněna aktivací sympatiku.

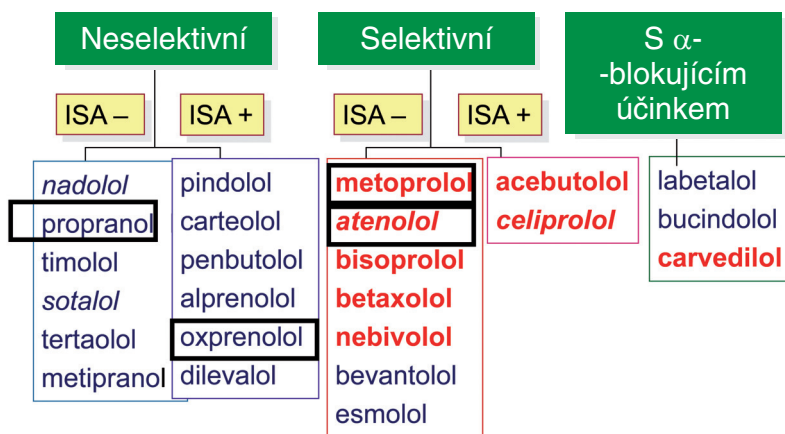
Betablokátory jsou heterogenní lékovou skupinou

Navzdory rozdílným vlastnostem jednotlivých betablokátorů současné evropské guidelines pro hypertenzi^{1,5} svá doporučení nerozlišují podle typu betablokátorů. Počáteční randomizované klinické studie s betablokátory u hypertenze testovaly propranolol a následně téměř výhradně atenolol,²⁵ s výjimkou jedné studie s metoprololem^{26–28} a jedné s oxprenololem.²⁹ Nicméně ani propranolol, ani atenolol nejsou reprezentativní pro celou skupinu betablokátorů. Propranolol je neselektivní betablokátor, kompetitivní antagonist beta₁- a beta₂-adrenoreceptorů. Na rozdíl od většiny ostatních betablokátorů je atenolol hydrofilní, beta₁-selektivní, s relativně krátkým poločasem, který není optimální pro dávkování jednou denně.

Betablokátory jsou jako léková skupina velmi heterogenní (**obr. 4**). Blokáda adrenoreceptorů může být selektivní nebo neselektivní a v rámci těchto skupin mohou mít jednotlivé látky vnitřní sympatomimetickou aktivitu (intrinsic sympatomimetic activity, ISA). Existují i betablokátory se současně alfa-blokujícím účinkem (labetalol, bucindolol, carvedilol). Nebivolol má schopnost aktivovat endoteliální NO syntázu (eNOS), jež přispívá k jeho přímému vazodilatačnímu účinku.

Vlastní léková molekula může být lipofilní nebo hydrofilní a mít krátký nebo dlouhý poločas. Atenolol a metoprolol mají relativně krátký poločas, který omezuje jejich podávání jednou denně. Navzdory tomu bylo obvyklé předepisovat atenolol v jedné denní dávce a toto špatné dávkovací schéma bylo použito i ve velkých klinických studiích. V případě metoprololu byla vyvinuta léková forma metoprolol sukcinátu s kinetikou nultého řádu (ZOK), která nejen umožňuje podávání v jedné denní dávce, ale zajišťuje rovnoměrné plazmatické koncentrace po celou dobu dávkovacího intervalu, a tím snižuje riziko nežádoucích účinků.^{30,31}

Hydrofilita nemá vliv na účinnost, ale snižuje průnik do mozku, a tím snižuje pravděpodobnost rušivých snů jako nežádoucího účinku.



Obr. 4 – Rozdělení betablokátorů podle mechanismu účinku. ISA – vnitřní sympatomimetická aktivita.

V rámečku jsou uvedeny betablokátorů, jejichž účinnost byla ověřena ve velkých klinických studiích (pokles KV morbidity a mortality). Hydrofilní látky jsou uvedeny kurzivou. Červeně jsou označeny betablokátorů dostupné v ČR.

Acebutolol, atenolol, bisoprolol, esmolol, metoprolol a nebivolol jsou relativně beta₁-selektivní (kardioselektivní) betablokátorů, minimalizující odpor v dýchacích cestách a odpor v arteriolách kosterních svalů. V důsledku toho jsou lépe tolerovány pacienty s CHOPN a negativní metabolické změny jsou minimální nebo žádné. Beta₁-selektivita atenololu je poměrně slabá, a atenolol se tak může více projevovat jako neselektivní propranolol.

Betablokátorů s ISA snižují tepovou frekvenci méně než ostatní betablokátorů a mají přímý vazodilatační účinek.

Betablokátorů u hypertenze v perioperačním období

Antihypertenzní léčba má být obecně podávána až do dne operace. Většina antihypertenziv může být užitá s malými doušky vody ráno v den operace.

Léčba betablokátorů nemá být přerušována. Zahájení léčby betablokátorů v předoperačním období může být zvažováno u pacientů se dvěma a více rizikovými faktory, u pacientů s ICHS a v případě velmi rizikového chirurgického výkonu. Léčba betablokátorů má být iniciována minimálně jeden den před plánovaným chirurgickým výkonem, ideálně jeden týden až jeden měsíc.

Betablokátorů v léčbě hypertenze v těhotenství

Betablokátorů jsou obecně v těhotenství považovány za bezpečné, ale mohou být spojeny s častějším výskytem omezeného růstu plodu a s hypoglykemií. Beta₁-selektivní blokátorů jsou upřednostňovány (metoprolol), protože v menší míře ovlivňují kontrakce dělohy a periferní vazodilataci, růstová retardace plodu je méně častá. Neselektivní betablokátorů byly provázány vyšším výskytem růstové retardace plodu. Platí to zejména pro atenolol, který se ukázal jako fetotoxický, a neměl by proto být v těhotenství podáván. V současné době jsou léky první volby pro hypertenzi v těhotenství labetalol a metyldopa, následovány nifedipinem XL (exten-

ded release).¹ Na rozdíl od hypertenze mimo těhotenství se doporučuje nejdříve zvýšit dávku monoterapie a teprve při neúspěchu přejít ke kombinaci antihypertenziv. Labetalol v perorální formě není v současné době v ČR a řadě jiných evropských zemí dostupný. Metoprolol lze bezpečně podávat v pozdější fázi těhotenství.³²

Hypertenze a laktace

Kojení nezvyšuje krevní tlak matky. Všechna antihypertenziva užitá matkou se vylučují do mateřského mléka, většinou ve velmi nízkých koncentracích.

Výjimku představují betablokátorů (kromě propranololu) a nifedipin, které se vyskytují v obdobných koncentracích jako v plazmě matky. Kojení zásadně nepřerušujeme, v případě betablokátorů monitorujeme i tepovou frekvenci novorozence. Při výskytu bradykardie snížíme dávku betablokátorů podávaného matce, případně provedeme záměnu za jiný lék. V tabulce 3 jsou uvedena antihypertenziva, která jsou kompatibilní s kojením. Většina doporučení uvádí jako léky první volby pro kojící matky labetalol, nifedipin a enalapril. ACEI lze podávat kojícím matkám, pokud se nejedná o předčasně narozeného novorozence nebo novorozence s renálním selháním. Nejvíce zkušeností v této indikaci je s enalapilem, který je zvláště vhodný pro léčbu peripartální kardiomyopatie.

Diuretika (furosemid, hydrochlorothiazid) a spironolakton mohou snižovat tvorbu mateřského mléka a nepříznivě ovlivňovat jeho chuť, proto u kojících matek dáváme přednost jiným antihypertenzivům.^{33,34}

Závěry

- Betablokátorů jsou jednou z pěti základních skupin antihypertenziv, vhodných pro zahájení léčby hypertenze i léčbu udržovací.
- Betablokátorů jsou heterogenní lékovou skupinou s rozdílnými farmakodynamickými i farmakokinetickými vlastnostmi.

Tabulka 3 – Antihypertenziva obvykle kompatibilní s kojením**ACEI**

- benazepril
- captopril
- enalapril
- quinapril

Blokátory kalciových kanálů

- diltiazem
- nifedipin
- verapamil

Betablokátory

- labetalol
- metoprolol
- nadolol
- oxprenolol
- propranolol
- timolol

Diuretika

- furosemid
- hydrochlorothiazid
- spironolacton

Ostatní

- klonidin
- hydralazin
- metyldopa
- minoxidil

ACEI – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu.

- Prevence KV komplikací v léčbě hypertenze byla prokázána velkými klinickými studiemi pro atenolol, metoprolol, oxprenolol a propranolol.
- Betablokátory jsou široce užívány v léčbě hypertenze provázené komorbiditami. Doporučení IA:
 - srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí;
 - chronický koronární syndrom;
 - kontrola komorové odpovědi u fibrilace síní.
- Podávání betablokátorů je obzvláště vhodné u hypertoniků s klidovou srdeční frekvencí > 80/min.
- Léčba betablokátory nemá být v perioperačním období přerušována. Zahájení léčby betablokátory může být zvažováno u pacientů se dvěma a více rizikovými faktory, u pacientů s ICHS a v případě velmi rizikového chirurgického výkonu, ideálně jeden týden až jeden měsíc před plánovaným výkonem.
- Betablokátory v těhotenství jsou obecně považovány za bezpečné, ale mohou být spojeny s častějším výskytem omezeného růstu plodu a s hypoglykemií. Upřednostňovány jsou beta₁-selektivní blokátory (metoprolol). Metoprolol je kompatibilní i s kojením.

Prohlášení autora o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Žádné.

Prohlášení autora o etických aspektech publikace

Práce byla vedena v souladu s Helsinskou deklarací.

Literatura

1. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023;41:1874–2071.
2. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2018;138:e426–e483.
3. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020;75:1334–1357.
4. Jones NR, McCormack T, Constanti M, McManus RJ. Diagnosis and management of hypertension in adults: NICE guideline update 2019. *Br J Gen Pract* 2020;70:90–91.
5. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J* 2024;45:3912–4018.
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018;36:1953–2041.
7. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326:1427.
8. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs – overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015;33:195–211.
9. Thomopoulos C, Bazoukis G, Tsioufis C, Mancia G. Beta-blockers in hypertension: overview and meta-analysis of randomized outcome trials. *J Hypertens* 2020;38:1669–1681.
10. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995–1003.
11. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895–906.
12. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–1913.
13. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.
14. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs – overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015;33:1321–1341.
15. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2021;99(3S):S1–S87.
16. Cheng YB, Thijs L, Aparicio LS, et al. Risk Stratification by Cross-Classification of Central and Brachial Systolic Blood Pressure. *Hypertension* 2022;79:1101–1111.
17. Pucci G, Ranalli MG, Battista F, Schillaci G. Effects of β -Blockers With and Without Vasodilating Properties on Central Blood Pressure: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials in Hypertension. *Hypertension* 2016;67:316–324.

18. McEniery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, et al. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *Eur Heart J* 2014;35:1719–1725.
19. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369:201–207.
20. Chen S, Tian P, Estau D, Li Z. Effects of β -blockers on all-cause mortality in patients with diabetes and coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Cell Dev Biol* 2023;11:1076107.
21. Riemer TG, Villagomez Fuentes LE, et al. Do β -Blockers Cause Depression?: Systematic Review and Meta-Analysis of Psychiatric Adverse Events During β -Blocker Therapy. *Hypertension* 2021;77:1539–1548.
22. Silvestri A, Galetta P, Cerquetani E, et al. Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side effects and is reversed by placebo. *Eur Heart J* 2003;24:1928–1932.
23. Mancia G, Brunström M, Burnier M, et al. Rationale for the Inclusion of β -Blockers Among Major Antihypertensive Drugs in the 2023 European Society of Hypertension Guidelines. *Hypertension* 2024;81:1021–1030.
24. do Vale GT, Ceron CS, Gonzaga NA, et al. Three Generations of β -blockers: History, Class Differences and Clinical Applicability. *Curr Hypertens Rev* 2019;15:22–31.
25. Esler M, Kjeldsen SE, Pathak A, et al. Diverse pharmacological properties, trial results, comorbidity prescribing and neural pathophysiology suggest European hypertension guideline downgrading of beta-blockers is not justified. *Blood Press* 2022;31:210–224.
26. Wikstrand J, Warnold I, Tuomilehto J, et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from the MAPHY Study. *Hypertension* 1991;17:579–588.
27. Wikstrand J, Warnold I, Olsson G, et al. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension. Mortality results from the MAPHY study. *JAMA* 1988;259:1976–1982.
28. Olsson G, Tuomilehto J, Berglund G, et al. Primary prevention of sudden cardiovascular death in hypertensive patients. Mortality results from the MAPHY Study. *Am J Hypertens* 1991;4(2 Pt 1):151–158.
29. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). The IPPPSH Collaborative Group. *J Hypertens* 1985;3:379–392.
30. Wieselgren I, Lundborg P, Sandberg A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of metoprolol controlled release (CR/ZOK) 50 mg in young subjects. *J Clin Pharmacol* 1990;30(S2):S28–S32.
31. Sandberg A, Abrahamsson B, Regårdh CG, et al. Pharmacokinetic and biopharmaceutic aspects of once daily treatment with metoprolol CR/ZOK: a review article. *J Clin Pharmacol* 1990;30(S2):S2–S16.
32. Kayser A, Beck E, Hoeltzenbein M, et al. Neonatal effects of intrauterine metoprolol/bisoprolol exposure during the second and third trimester: a cohort study with two comparison groups. *J Hypertens* 2020;38:354–361.
33. Cífková R, Johnson MR, Kahan T, et al. Peripartum management of hypertension: a position paper of the ESC Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2020;6:384–393.
34. Podymow T, August P. Antihypertensive drugs in pregnancy. *Semin Nephrol* 2011;31:70–85.

Betablokátory u poruch srdečního rytmu

(Beta-blockers in cardiac arrhythmias)

Miloš Táborský, Milena Kubíčková

Kardiologická klinika, Fakulta zdravotnických studií Univerzity J. E. Purkyně v Ústí nad Labem a Krajská zdravotní, a.s. – Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z., Ústí nad Labem, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 19. 3. 2025

Přijat: 19. 3. 2025

Dostupný online: 20. 3. 2025

Klíčová slova:

Betablokátory

Srdeční arytmie

Srdeční selhání

SOUHRN

Betablokátory patří dlouhodobě mezi základní antiarytmika. Jsou indikovány prakticky u všech typů arytmii s výjimkou bradykardií. Je to rozsáhlá skupina antiarytmik, která se liší svými farmakokinetickými a chemickými vlastnostmi. Některé z nich blokují beta-adrenergní receptory selektivně, zatímco jiné působí neselektivně. V důsledku toho snižují vliv sympatického nervového systému na srdce, působí negativně inotropně, chronotropně, bathmotropně a dromotropně. Přestože jsou v medicíně přítomny již od počátku 60. let, stále hrají zásadní roli v léčbě srdečních arytmii. Jsou to také léky první volby používané ke kontrole komorové frekvence u pacientů s nejčastější arytmii – fibrilací síní. V důsledku stárnutí populace ve vyspělých zemích a nárůstu počtu pacientů se srdečními onemocněními bude v následujících letech přibývat lidí trpících srdečními arytmii. V důsledku toho zůstane role betablokátorů nadále významná. Protože arytmie ve většině případů nejsou izolovanou diagnózou našich pacientů, je vhodné vždy zvážit takový typ betablokátoru, který má široké spektrum indikací s ohledem na běžné komorbidity (hypertenze, srdeční selhání, onemocnění štítné žlázy aj.).

© 2025, ČKS.

ABSTRACT

Beta-blockers have long been among the basic antiarrhythmic drugs. They are indicated for practically all types of arrhythmias except bradycardias. It is a large group of antiarrhythmic drugs that differ in their pharmacokinetic and chemical properties. Some of them block beta-adrenergic receptors selectively, while others act non-selectively. As a result, they reduce the influence of the sympathetic nervous system on the heart, have negative inotropic, chronotropic, bathmotropic and dromotropic effects. Although they have been present in medicine since the early 1960s, they still play a crucial role in the treatment of cardiac arrhythmias. They are also the first-line drugs used to control ventricular rate in patients with the most common arrhythmia – atrial fibrillation. Due to the aging of the population in developed countries and the increase in the number of patients with heart disease, the number of people suffering from cardiac arrhythmias will increase in the coming years. As a result, the role of beta-blockers will remain significant. Since arrhythmias are not an isolated diagnosis in most cases for our patients, it is advisable to always consider a type of beta-blocker that has a broad spectrum of indications with regard to common comorbidities (hypertension, heart failure, thyroid disease, etc.).

Keywords:

Beta-blockers

Cardiac arrhythmias

Heart failure

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc., FESC, FACC, MBA, Kardiologická klinika, Fakulta zdravotnických studií Univerzity J. E. Purkyně v Ústí nad Labem a Krajská zdravotní, a.s. – Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z., Sociální péče 3316/12A, 401 13 Ústí nad Labem, Česká republika, e-mail: milos.taborsky@seznam.cz

DOI: 10.33678/cor.2025.048

Úvod

Betablokátory jsou dlouhodobě zavedené v léčbě arytmii. Fibrilace síní (FS) je nejčastější arytmii v klinické praxi. Odhaduje se, že postihuje až 4 % dospělé populace. Výskyt FS se za posledních 20 let významně zvýšil, a to až o 30 %. Riziko arytmiie se však nezvyšuje pouze ve stáří, ale také u populace s tradičními kardiálními rizikovými faktory, chronickým onemocněním ledvin a srdečním selháním. Skupinou ohroženou častějšími arytmiemi jsou také sportovci. Na základě doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) a s přihlédnutím ke změnám v elektrokardiografickém záznamu můžeme rozlišit supraventrikulární a komorové arytmiie. Důležité je i dělení podle klinických příznaků – srdeční arytmiie mohou být asymptomatické, symptomatické nebo se mohou projevit pouze ve formě komplikací včetně náhlé srdeční smrti (SCD). Výběr optimální léčby závisí na mnoha faktorech, jako je typ poruchy, jejich etiologie a klinický obraz. Je důležité, aby betablokátory byly účinné nejen při léčbě srdečních arytmii, ale také při srdečním selhání, protože patří do portfolia základní léčby vedle molekul, jako jsou inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), sacubitril/valsartan, inhibitory sodíko-glukózoového kotransportéru 2 (SGLT2) a antagonisté receptoru AT₁ pro angiotenzin II.

Normální srdeční funkce závisí na přítomnosti dvou samostatných typů buněk – buněk tvořících převodní systém srdce a kardiomyocytů, které vykonávají mechanickou funkci. Oba typy buněk jsou na sobě závislé a pouze správná činnost a koordinace obou typů buněk rozhoduje o optimálním fungování srdečního svalu. Synchronní interakce mezi těmito dvěma vlastnostmi je složitá, přesná a relativně trvalá a její narušení může mít mimo jiné za následek vznik srdečních arytmii. Hlavním centrem převodního systému srdce je sinoatriální uzel, který ukládá rytmus ostatním centrům v srdci. Existuje přinejmenším několik mechanismů odpovědných za rozvoj srdečních arytmii. Mezi základními lze rozlišit několik mechanismů: poruchy tvorby impulsů, poruchy vedení impulsů a fenomén reentry. Sympatický nervový systém působí na srdce prostřednictvím alfa- a beta-receptorů. Efektem stimulace těchto receptorů je intracelulární přítok iontů Ca²⁺ přes

napětově závislé membránové kanály. V srdci jsou především beta₁-receptory, jejichž stimulace zvyšuje frekvenci rytmu, rychlost atrioventrikulárního vedení a zvyšuje kontraktilitu síní a komor.

Betablokátory patří do druhé skupiny antiarytmik ve Williamsově klasifikaci. Působí tak, že selektivně nebo neselektivně blokují beta-receptory. Vliv kardiiovaskulárního systému na blokádu beta-adrenergických receptorů závisí na úrovni tonu sympatiku. Jejich antiarytmický účinek je výsledkem snížení aktivity a rychlosti vedení stimulační tkáně a kontraktility srdečního svalu inhibicí účinku katecholaminů na beta-adrenergické receptory, což snižuje koncentraci iontů Ca²⁺ v cytoplasmě. Hlavní rysy betablokátorů jsou způsobeny sníženou stimulací sympatického nervového systému: snížený automatismus, snížená kontraktilita myokardu a snížená sekrece reninu z glomerulárního aparátu v kůře ledvin. Stručně lze konstatovat, že betablokátory mají inotropní, chronotropní, bathmotropní a negativně dromotropní účinek na srdce (studie CIBIS-II, 1999; MERIT-HF a další). Charakteristika jednotlivých betablokátorů je uvedena v **tabulce 1**.

Klinické studie odůvodňující použití betablokátorů u srdečních arytmii

Počátkem 60. let minulého století vyvinul James Black první betablokátor, propranolol, u kterého bylo prokázáno, že má „sedativní“ účinek na srdce. V roce 1988 mu byla udělena Nobelova cena za fyziologii a medicínu. Zahájil tak vlnu zájmu o nové léky, které blokují beta-receptory. Existuje mnoho studií, které ukazují vztah mezi srdeční frekvencí a rizikem náhlých srdečních příhod. Jednou z nich je např. studie CORIDS publikovaná v roce 2000, která pozorovala, že relativní riziko úmrtnosti ze všech příčin se zvyšovalo se zvyšující se srdeční frekvencí. Ve studii provedené na lidech ve věku > 70 let se ukázalo, že zvýšená srdeční frekvence je spojena se zvýšenou úmrtností u starších žen – zvýšená srdeční frekvence však nebyla prediktorem úmrtnosti u starších mužů. V randomizované studii AFFIRM publikované v roce 2004 se ukázalo, že betablokátory byly neúčinnější v zajištění ade-

Tabulka 1 – Charakteristika jednotlivých betablokátorů

Lék	Kardioselektivita	ISA	Lipofilita	t _{1/2} (h)	Vylučování léků
atenolol	++	–	–	6–9	Ledvinové
bisoprolol	++	–	++	9–12	Ledvinové/jaterní
carvedilol	–	–	++	7–10	Jaterní
esmolol	+	–	–	0,15	Krevní esterázy
landiolol	++	–	–	0,06	Ledvinové
metoprolol	++	–	+++	3–4	Ledvinové
nadolol	–	–	–	12–24	Ledvinové
nebivolol	++	–	+	10	Ledvinové/jaterní
propranolol	–	–	+++	3–4	Jaterní
sotalol	–	–	–	12	Ledvinové

ISA – vnitřní sympatomimetická aktivita; t_{1/2} – terminální dispoziční poločas.

kvátní kontroly srdečního rytmu u pacientů s FS. Studie VALIANT publikovaná v roce 2008 ukázala, že u pacientů po infarktu myokardu (IM) s trvalou komorovou tachykardií (KT) / fibrilací komor (FK) byla léčba betablokátorem během prvních 24 hodin spojena se snížením časné mortality. Ve studii MADIT-II došlo u pacientů s implan- tabilním kardioverterem-defibrilátorem (ICD) léčených nejvyššími dávkami betablokátorů k významnému sní- žení výskytu recidivující KT/FK vyžadující intervenci ICD ve srovnání s pacienty, kteří betablokátory nedostávali. Toto jsou příklady vybrané z četných studií ukazujících, že betablokátory jsou účinné při léčbě arytmií. Svědčí o tom skutečnost, že betablokátory jsou široce používá- ny a byly zahrnuty do evropských i amerických guidelines pro supraventrikulární a komorové arytmie.

Praktické aspekty terapie betablokátory v léčbě srdečních arytmií

Použití betablokátorů u supraventrikulární tachykardie (SVT)

Akutní léčba arytmie neznámého mechanismu

U hemodynamicky stabilních pacientů s pravidelnými tachykardiemi se štíhlým komplexem QRS, kdy jsou vagové manévry nebo adenosin neúčinné, může být přínosné podání intravenózních betablokátorů (např. esmolol nebo metoprolol) (**tabulka 2**). Tyto léky se však ukázaly být účinnější při snižování srdeční frekvence než při ukončení arytmií. Je třeba zdůraznit, že je lze

použít pouze u hemodynamicky stabilních pacientů, a navíc jsou kontraindikovány při dekompenzovaném srdečním selhání. Betablokátory lze také použít u pra- videlných tachykardií se širokým komplexem QRS, ale pouze v případě SVT s aberantním vedením. Pokud není mechanismus arytmie znám, měla by být léčena a lé- čena, jako by se jednalo o KT. Nepravidelné SVT jsou obvykle projevem FS.

Supraventrikulární arytmie

Betablokátory lze zvážit u symptomatických pacientů s nepřiměřenou sinusovou tachykardií nereagujících na strategie modifikující životní styl. U pacientů se syndromem posturální ortostatické tachykardie (POTS), kdy se- lhala nefarmakologická léčba, se ukázalo, že nízká dávka propranololu snižuje tachykardii, palpitace a zmírňuje akutní symptomy u pacientů s POTS. Při akutní léčbě fo- kální síňové tachykardie (AT) u hemodynamicky stabil- ních pacientů bez dekompenzovaného srdečního selhání lze při neúspěšné léčbě adenosinem zvážit použití beta- blokátorů. Při dlouhodobé léčbě je však třeba brát be- tablokátory v úvahu jen u pacientů bez strukturálního postižení myokardu, kdy ablace není buď žádoucí, ani proveditelná.

Tachykardie atrioventrikulárního spojení

Při akutní léčbě atrioventrikulární nodální reentry ta- chykardie (AVNRT) je třeba vzít v úvahu betablokátor (propranolol). Výzkumy prokázaly, že u většiny pacientů může vést k ukončení arytmie a přechodu na sinusový rytmus. Pokud jde o dlouhodobou léčbu, betablokátory lze použít pouze v případě, že ablace není žádoucí nebo

Tabulka 2 – Dávkování betablokátorů v léčbě SVT

Betablokátor	Akutní terapie i.v.	Chronická terapie p.o.	Pokyny (ESC, ACC/AHA)
atenolol	–	25–50 mg jednou denně (max. 100 mg/den)	AHA ESC – nedoporučuje se pro těhotné pacientky
esmolol	0,5 mg/kg i.v. (bolus) nebo 0,05–0,3 mg/kg/min (infuze)	–	ESC
metoprolol tartrát	2,5–5 mg i.v. (bolus trvající 2 min), lze opakovat – bolus až 3 dávky během 10 min	25–200 mg dvakrát denně	ESC, AHA
metoprolol XL (metoprolol sukcinát)	–	50–400 mg jednou denně	ESC, AHA
nadolol	–	40–320 mg jednou denně	AHA
propranolol	1 mg i.v. (bolus trvající 1 minutu), lze opakovat až třikrát ve dvouminutových intervalech	30–160 mg v rozdělené dávce nebo v jednotlivých dávkách v případě dlouhodobě působících přípravků	AHA ESC
sotalol	–	40–160 mg dvakrát denně	AHA – sotalol může být vhodný pro pokračující léčbu pacientů se symptomatickou SVT, kteří nejsou způsobilí k ablaci nebo nechtějí ablaci podstupovat ESC – sotalol se nedoporučuje jako antiarytmikum první volby, protože jeho podávání je spojeno se zvýšeným rizikem proarytmie a zvýšenou mortalitou

možná. V léčbě junkční ektopické tachykardie (JET) lze propranolol použít v akutním managementu i v dlouhodobé terapii.

Reentry tachykardie (atrioventrikulární) zprostředkované přídatnou dráhou

Při akutní léčbě pacientů s AVRT mohou být betablokátory terapeutickou možností v případě selhání vagových manévru a adenosinu. Při dlouhodobé léčbě je třeba zvážit betablokátory, pokud na klidovém EKG nejsou žádné známky preexcitace a pokud ablace není žádoucí nebo možná. **Betablokátorům je třeba se vyhnout u pacientů s preexcitovanou FS kvůli potenciálním nežádoucím účinkům u této skupiny.**

Použití betablokátorů při kontrole komorové frekvence u pacientů s FS

Betablokátory zůstávají u pacientů s FS jedním z hlavních prostředků ke kontrole frekvence a u většiny pacientů jsou terapií první volby (**tabulka 3**). Na rozdíl od verapamilu a diltiazemu je lze podávat pacientům se srdečním selháním, což hovoří v jejich prospěch. Navíc jsou betablokátory preferovány před srdečními glykosidy, protože mají schopnost kontrolovat zvýšený tonus sympatiku a zpomalit komorovou frekvenci během fyzického cvičení. Jsou také doporučovány v prevenci pooperační FS u pacientů podstupujících kardiologické operace. Snížení relapsu fibrilace síní po kardioverzi bylo prokázáno ve studii s metoprololem CR/XL – 48,7 % pacientů na metoprololu vs. 59,9 % pacientů na placebo.

Kombinace betablokátorů a verapamilu nebo diltiazemu je spojena s rizikem bradykardie, a proto vyžaduje pečlivé monitorování srdeční frekvence, nejlépe pomocí 24hodinového EKG. Při akutní léčbě FS pro kontrolu srdeční frekvence lze tři z betablokátorů podat intrave-

nózně. Jsou to: metoprolol, esmolol a nově – landiolol. Výsledky studie J-Land, provedené na 200 pacientech, ukázaly, že landiolol byl účinnější v kontrole HR u pacientů s dysfunkcí FS a levé komory (LK) ve srovnání s digoxinem. Kromě toho studie J-Land 3S prokázala, že landiolol v kombinaci s konvenční terapií sepse je úspěšný v léčbě tachyarytmie související se sepsí ve srovnání se samotnou konvenční terapií sepse. Kromě toho landiolol také snížil výskyt nově vzniklé arytmie. V perorální kontinuální léčbě lze použít: metoprolol, atenolol, sotalol, acebutolol. Jiné betablokátory, které jsou k dispozici, ESC nedoporučuje jako specifické léky pro kontrolu frekvence u pacientů s FS.

Použití betablokátorů u komorových arytmii (KA)

Efektivní léčba základních onemocnění a komorbidit je zásadní pro úspěšnou léčbu komorových arytmii a prevenci náhlé srdeční smrti. Při výběru vhodné terapie pro prevenci SCD je třeba vzít v úvahu následující faktory: typ arytmie, doprovodná onemocnění, riziko arytmie a potenciální nežádoucí účinky takové terapie. Žádná jiná antiarytmika, kromě betablokátorů, se neprokázala jako účinná hlavní terapeutická složka v léčbě život ohrožujících arytmii nebo v prevenci SCD. Kromě toho jsou betablokátory antiischemické a snižují mortalitu přibližně o 35 %. Metoprolol podávaný intravenózně a následně perorálně ve studii The Göteborg metoprolol trial snížil výskyt komorových arytmii dokonce o 65 %. Závěrem lze říct, že betablokátory jsou léčbou první volby v léčbě základního onemocnění a prevenci SCD. Sotalol je účinný při léčbě základního onemocnění a může být bezpečně podáván pacientům s ischemickou chorobou srdeční. Vzhledem ke svému proarytmogennímu potenciálu by však sotalol neměl být podáván pacientům se srdečním selháním (bez ICD). Podávání sotalolu vyžaduje monito-

Tabulka 3 – Dávkování betablokátorů v léčbě FS

Betablokátor	Akutní terapie i.v.	Chronická terapie p.o.	Pokyny (ESC, ACC/AHA)
atenolol	–	25–100 mg jednou denně	ESC, AHA
bisoprolol	–	1,25–20 mg jednou denně (ESC) 2,5–10 mg jednou denně (AHA)	ESC, AHA
carvedilol	–	3,125–50 mg dvakrát denně (ESC) 3,125–25 mg dvakrát denně (AHA)	ESC, AHA
esmolol	500 µg/kg (bolus trvající 1 min); pak 50–300 µg/kg/min	–	ESC, AHA
landiolol	100 µg/kg i.v. (bolus trvající 1 min), následně 10–40 µg/kg/min	–	ESC
metoprolol tartrát	2,5–5 mg i.v. (bolus) až 4 dávky (až 3 dávky – AHA)	25–100 mg dvakrát denně	ESC, AHA
metoprolol XL (metoprolol sukcinát)	–	50–400 mg jednou denně	ESC, AHA
nadolol	–	10–240 mg jednou denně	AHA
nebivolol	–	2,5–10 mg jednou denně	ESC

rování pomocí EKG – zejména u pacientů s nízkým indexem tělesné hmotnosti (BMI) nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Pacienti s ICD

Prevence SCD u pacientů s ischemickou chorobou srdeční

Použití betablokátoru se doporučuje při léčbě pacientů s akutním koronárním syndromem, aby se zabránilo FK. V případech, že se FK objevila v souvislosti s akutním koronárním syndromem (AKS), může časné (nejlépe intravenózní) podání betablokátoru zabránit rekurentním příhodám arytmií. Perorální léčba betablokátory by měla být zvážena u všech pacientů s AKS bez kontraindikací během hospitalizace a poté by měla pokračovat. V časném stadiu po IM je kromě revaskularizace doporučena optimální medikamentózní léčba (včetně betablokátoru). Kromě toho se u této skupiny pacientů také doporučuje prevence a léčba srdečního selhání a zůstávají hlavními pilíři prevence SCD. Betablokátory jsou zásadní pro snížení mortality pacientů se sníženou ejekční frakcí levé komory po IM. Ačkoli mohou být prospěšné také pro pacienty se zachovanou EF LK, účinek betablokátorů na SCD musí být ještě prokázán. Délka podávání betablokátorů po IM je nyní intenzivně diskutována, a to na základě recentně publikované studie, nicméně jednoznačné doporučení pro ukončení léčby není t. č. jasné definováno.

Kardiomyopatie

Betablokátory se doporučují při léčbě pacientů s dilatační kardiomyopatií (DCM) ke snížení rizika SCD a zmírnění progresu srdečního selhání. U pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií (HCM) s netolerovanou, setrvalou KT by měla být zvážena implantace ICD spolu s léčbou betablokátory (k potlačení dalších epizod arytmií). Betablokátory je také třeba vzít v úvahu při léčbě pacientů s obstrukcí výtokového traktu levé komory (LVOT). U této konkrétní skupiny pacientů však neexistuje žádný důkaz, že betablokátory snižují riziko SCD. Betablokátory jsou léčbou první volby ke zlepšení symptomů u pacientů s arytmogenní kardiomyopatií pravé komory (ARVC) a častými předčasnými komorovými komplexy (PVC) a neudržitelnou KT (NSKT).

Dědičné arytmiické syndromy

Betablokátory jsou také léčbou první volby u některých srdečních, geneticky podmíněných poruch srdečního rytmu. U pacientů s vrozeným syndromem dlouhého intervalu QT (LQTS) je indikována léčba betablokátory. Betablokátory by měly být zváženy také u pacientů, kteří jsou nositeli kauzální geneticky ověřené mutace LQTS, ale mají normální interval QT. Dále se betablokátory doporučují u pacientů s klinickou diagnózou katecholaminergní polymorfnní komorová tachykardie (CPKT) na základě přítomnosti dokumentovaných spontánních nebo stresem indukovaných KA. U této skupiny pacientů jsou doporučovány betablokátory bez vnitřní sympatomimetické aktivity. Navíc u geneticky pozitivních rodinných příslušníků pacientů s CPKT by měla být zvážena léčba betablokátory, a to i po negativním zátěžovém testu.

Také poslední, nedávno publikované guidelines z roku 2022 zdůrazňují význam betablokátorů v léčbě komorových arytmií. Doporučují se například u pacientů s LQTS ke snížení rizika arytmiických příhod a u všech pacientů s klinickou diagnózou CPKT. U pacientů s hemodynamicky tolerovanou idiopatickou KT se také doporučuje léčba intravenózním betablokátorem. Nejnovější doporučení vždy zdůrazňují použití betablokátorů u komorových arytmií, kardiomyopatií a kanálopatií.

Betablokátory v léčbě arytmií během těhotenství

Betablokátory jsou v těhotenství považovány za relativně bezpečnou skupinu léků. Mohou však způsobit mimo jiné bradykardii nebo fetální hypoglykémii. Aby se minimalizovalo riziko možných komplikací pro plod, měl by být výběr vhodného léku zaměřen na nejnižší účinnou dávku léku. Bylo pozorováno, že užívání betablokátorů ženou v prvním trimestru těhotenství není spojeno s velkým zvýšením rizika jakékoli malformace plodu. Intravenózní přípravky se používají jak u pacientů se SVT, tak u paroxysmů FS. Selektivní betablokátory jsou rovněž preferovány při chronické léčbě supraventrikulárních poruch. Betablokátory se používají i u komorových arytmií – u pacientů s LQTS nebo s polymorfnní komorovou tachykardií závislou na katecholaminech a při dlouhodobé léčbě idiopatické setrvalé komorové tachykardie. Beta₁-selektivní blokátory (např. metoprolol) jsou obecně bezpečné a doporučované jako látky první volby. Lékem nedoporučeným v těhotenství je atenolol – jeho užívání bylo spojeno s vyšší frekvencí retardace růstu plodu. Betablokátory lze také použít k léčbě hypertenze u těhotných žen – spolu s alfa-methyldopou a některými blokátory kalciových kanálů.

Závěr

Betablokátory jsou jednou z hlavních skupin léků používaných při léčbě arytmií. Jejich specifické vlastnosti a účinnost však nevyplynou pouze z blokády beta-receptorů, ale také z mnoha dalších působících mechanismů, protože každá z těchto látek je farmakologicky různorodá. Betablokátory jsou široce používány a jsou známy již desítky let. I když od vynálezu propranololu uplynulo více než 60 let, stále se objevují nové betablokátory, jako je intravenózně podávaný landiolol. Farmakochemická rozmanitost této skupiny léčiv ukazuje na nutnost dalšího výzkumu terapeutických kvalit a potenciálních nežádoucích účinků nově vynalezených betablokátorů. Nejdůležitějšími faktory, které je třeba vzít v úvahu při výběru nejvhodnějšího betablokátoru, jsou typ arytmií, profil pacienta a doprovodná onemocnění spolu s příslušnými doporučeními dle aktuálně publikovaných guidelines ESC/AHA/ACC. Přestože určitý antiarytmický efekt je možno předpokládat u betablokátorů všeobecně, je třeba mít na zřeteli, že EBM opírající se o silná klinická data postačující ke schválení indikace v SPC mají jen některé z betablokátorů – viz box níže.

Betablokátor	Indikace k léčbě arytmií
sotalol	ANO
carvedilol	Nemá indikaci v SPC
metoprolol	ANO
atenolol	ANO
bisoprolol	Nemá indikaci v SPC
betaxolol	Nemá indikaci v SPC
nebivolol	Nemá indikaci v SPC
esmolol i.v.	ANO
landiolol i.v.	ANO
acebutolol	ANO
celiprolol	Nemá indikaci v SPC
labetalol i.v.	Nemá indikaci v SPC

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Žádné.

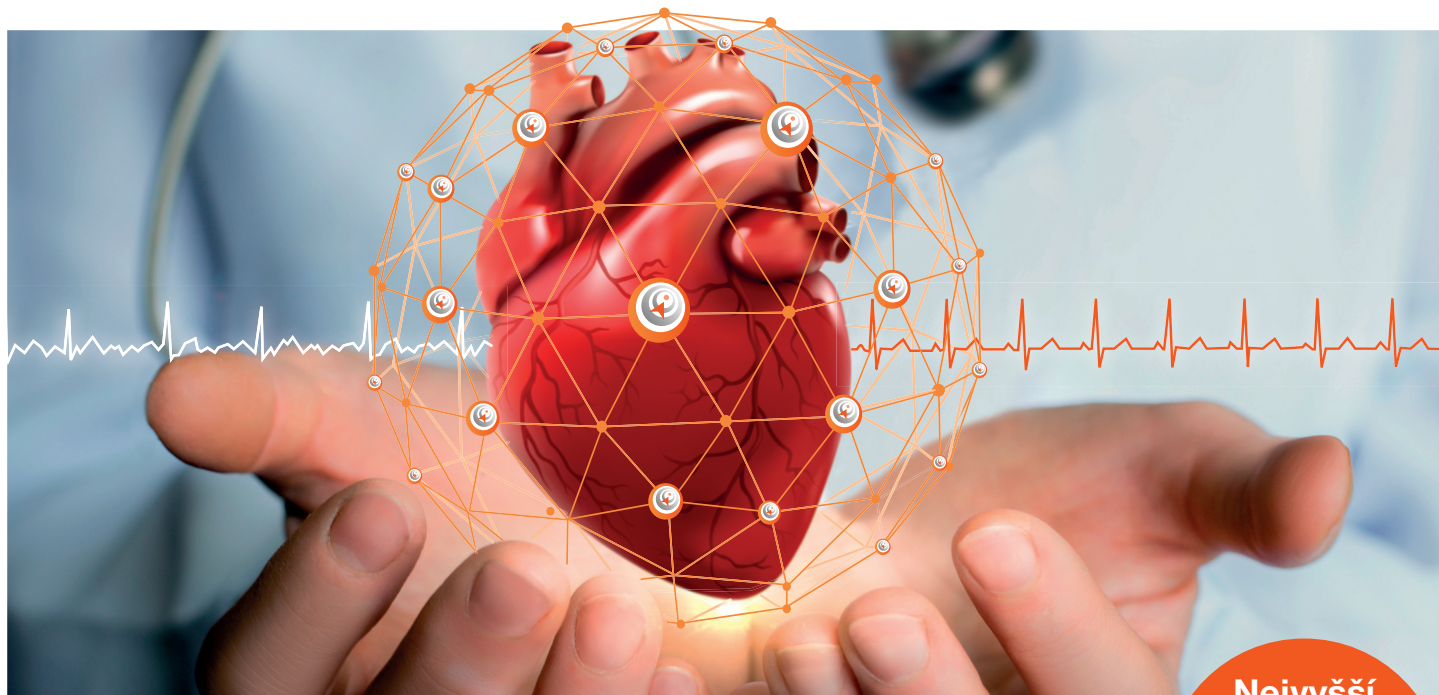
Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Práce byla vedena v souladu s Helsinskou deklarací.

Literatura

- Abdulla J, Nielsen JR. Is the risk of atrial fibrillation higher in athletes than in the general population? A systematic review and meta-analysis. *Europace* 2009;11:1156–1159.
- Algalarrondo V, Extramiana F. Epidemiology and pathophysiology of atrial fibrillation. *Rev Prat* 2020;70:894–898.
- Arnott JA, Planey SL. The influence of lipophilicity in drug discovery and design. *Expert Opin Drug Discov* 2012;7:863–875.
- Beta blockers for cardiovascular conditions: one size does not fit all. Online. *bpacnz*. Dostupné z: <https://bpac.org.nz/2024/beta-blockers.aspx>. [citováno 2025-03-21].
- Bristow MR. Beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000;101:558–569.
- Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020;41:655–720.
- CIBIS-II. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): A randomised trial. *Lancet* 1999;353:9–13.
- Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, et al. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: The OPTIC study: A randomized trial. *JAMA* 2006;295:165–171.
- Diamond A, Goldenberg I, Younis A, et al. Effect of Carvedilol vs Metoprolol on Atrial and Ventricular Arrhythmias Among Implantable Cardioverter-Defibrillator Recipients. *JACC Clin Electrophysiol* 2023;9:2122–2131.
- Elliott AD, Linz D, Verdichio CV, Sanders P. Exercise and atrial fibrillation: Prevention or causation? *Heart Lung Circ* 2018;27:1078–1085.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:373–498.
- Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001;345:1473–1482.
- Morris J, Awosika AO, Dunham A. Metoprolol. Online. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532923/>. [citováno 2025-03-21].
- Kühlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, et al. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:139–146.
- Muresan L, Cismaru G, Muresan C, et al. Beta-blockers for the treatment of arrhythmias: a systematic review. *Ann Pharm Fr* 2022;80:617–634.
- Murray DP, Murray W, Littler A. The effects of metoprolol given early in acute myocardial infarction on ventricular arrhythmias. *Eur Heart J* 1986;7:217–222.
- Pleskot M, Kajzr J, Hazuková M. Farmakoterapie arytmií. *Interní Med* 2003;5:437–446.
- Pratt CM, Yepsen SC, Bloom MGK, et al. Evaluation of metoprolol in suppressing complex ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1983;52:73–78.
- Rydén L, Ariniego R, Arnman K, et al. A double-blind trial of metoprolol in acute myocardial infarction. Effects on ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1983;308:614–618.
- Vítovec J, Kollár P, Lábr K. Betablokátory v léčbě kardiovaskulárních onemocnění. Praha: Grada Publishing, 2022;130.
- Vítovec J, Špinarová M. Betablokátory a kardiovaskulární onemocnění – kontroverze 2023. *Klin Farmakol Farm* 2024;38:5–8.
- Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen K, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2022;43:3997–4126.

RapiBloc®
Landiolol hydrochloride



$\beta 1:\beta 2$
 $255:1^1$



Současné postavení betablokátorů v akutní kardiologii

(Current position of beta-blockers in acute cardiac care)

Tomáš Hnát*, Petr Kala*, Dagmar Vondráková, Petr Ošťádal

Kardiologická klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha, Česká republika

* Oba autoři se podíleli rovným dílem a měli by být bráni jako první autoři.

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 25. 3. 2025

Přijat: 26. 3. 2025

Dostupný online: 26. 3. 2025

Klíčová slova:

Akutní kardiologie

Akutní koronární syndrom

Betablokátor

Srdeční selhání

SOUHRN

Blokátory beta-adrenergických receptorů představují jeden ze základních pilířů farmakoterapie v kardiologii. Tento přehledový článek popisuje efekt betablokátorů na kardiovaskulární systém, porovnává jednotlivé aktuálně používané přípravky a věnuje se využití betablokátorů v nejčastějších akutních situacích, se kterými se setkáváme na jednotkách kardiologické intenzivní péče.

© 2025, ČKS.

Keywords:

Acute cardiac care

Acute coronary syndrome

Beta-blockers

Heart failure

ABSTRACT

Beta-adrenergic blocking agents represent one of the cornerstones of pharmacotherapy in cardiology. This review article describes the effect of beta-blockers on the cardiovascular system, compares different types of currently available medications and discusses the use of beta-blockers in the most common acute situations encountered in cardiac intensive care units.

Úvod

Betablokátor patří mezi základní lékové skupiny. I když byla jejich role díky recentním studiím v některých tradičních indikacích zpochybněna,¹ představují jeden ze základních pilířů farmakoterapie v kardiologii. K dispozici máme široké spektrum blokátorů beta-adrenergických receptorů lišících se mimo jiné selektivitou, farmakokinetikou a farmakodynamikou i formou podání. Evidence o betablokátozech přibývá, jejich indikace i kontraindikace se neustále vyvíjejí. Tento přehledový článek se věnuje využití betablokátorů v nejčastějších akutních situacích, se kterými se setkáváme na jednotkách kardiologické intenzivní péče.

Kardiovaskulární účinky

Blokáda beta-adrenergických receptorů způsobuje negativně chronotropní, dromotropní, bathmotropní a inotrop-

ní efekt. Negativně chronotropní efekt je dán snížením rychlosti spontánní depolarizace (pokles automacie) v sinoatriálním (SA) a atrioventrikulárním (AV) uzlu, snížením rychlosti vedení vzruchu v síních a v AV uzlu a prodloužením funkční refrakterní fáze AV uzlu. Betablokátor mediovane potlačení vlivu sympatiku na srdce vede i k snížení aktivity draslíkových membránových kanálů zodpovědných za repolarizaci (IKr a IKs) a také k snížení fosforylace vápníkových kanálů, v jehož důsledku dochází ke zpomalení vstupu kalcia do kardiomyocytů. Tyto mechanismy vedou ke snížení vodivosti převodního systému, excitabilitě myokardu, redukci ektopické aktivity, síly kontrakce a klinicky ke snížení tepové frekvence (TF). Zejména se snížením TF je spojeno zlepšení plnění levé komory (LK), snížení srdeční práce, respektive snížení spotřeby kyslíku myokardem a na druhou stranu zvýšení koronárního průtoku probíhajícího dominantně v diastole. Samotné snížení srdeční práce má nejspíše větší antiarytmický efekt než výše zmíněné elektrofyziologické mechanismy přispívající ke stabilizaci membrán. Při zlepšeném

Adresa pro korespondenci: MUDr. Tomáš Hnát, Kardiologická klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, Česká republika, e-mail: Tomas.Hnat@fnmotol.cz; MUDr. Petr Kala, Ph.D., Kardiologická klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, Česká republika, e-mail: Petr.Kala@fnmotol.cz

DOI: 10.33678/cor.2025.058

plnění LK daném prodloužením diastolické fáze srdeční revoluce při snížené TF (preload) a zároveň redukcí do-tížení (afterload) v důsledku poklesu systémového krev-ního tlaku (TK) stoupá při zachované kontraktilitě myo-kardu po podání betablokátorů tepový objem. Pokud je ale již kontraktilita redukována, může použití negativně inotropních blokátorů beta-adrenergních receptorů vést ke klinicky významné redukcí srdečního výdeje (CO).

Betablokátorů také snižují produkci reninu v ledvinách, modulují vyplavování katecholaminů v centrální nervové soustavě (CNS), mají antioxidační vlastnosti a cytoprotek-tivní efekt při vysoké koncentraci katecholaminů, což brání nadměrné apoptóze kardiomyocytů a akutní katechola-minerní toxicitě ve tkáních. Na snížení TK se podílí kom-binace výše uvedených mechanismů – snížení CO, snížené uvolňování reninu a konverze angiotenzinu I na angioten-zin II, přímý účinek na CNS, snížení alfa-adrenergní reakce katecholaminů a inhibice periferní sympatické aktivity.

Betablokátorů zasahují i do činnosti dalších orgánových soustav a mohou být indikovány i z nekarđiovaskulárních důvodů, v tomto přehledovém článku se ale zaměříme na užití v akutní karđiovaskulární péči.

Betablokátorů mají řadu okamžitých příznivých (ale také nežádoucích) účinků, pro jejichž využití je výhodné i.v. podání nejen s rychlým nástupem působení, ale také s jeho rychlým odezněním. Intravenózní podání je samo-zřejmě alternativou u pacientů v analgosedaci či u lační-ciho nemocného v těžkém stavu s nemožností a nevhod-

ností perorálního příjmu léků. Pro přehlednost uvádíme pouze aktuálně klinicky užívané a v České republice do-stupné betablokátorů (**tabulky 1 a 2**).

Využití betablokátorů v nejčastějších klinických situacích

Níže diskutujeme vybrané klinické situace, ve kterých hra-jí betablokátorů nezastupitelnou roli.

Akutní koronární syndrom

Použití betablokátorů je u pacientů s akutním koronár-ním syndromem (AKS) bez projevů srdečního selhání širo-ce akceptováno. Díky svým efektům na karđiovaskulární systém snižují betablokátorů myokardiální konzumpci kyslíku, mají antianginózní efekt, díky snížení automacie a zvýšení prahu pro fibrilaci komor mají antiarytmický účinek,² redukuji míru nepříznivé remodelace levé komo-ry.^{3,4} Dochází k redukcí velikosti infarktového ložiska i ke snížení celkové mortality.⁵ Je však třeba zmínit, že většina důkazů o příznivých účincích pochází z doby, která před-cházela dnešní éře okamžité efektivní reperfuze pomocí perkutánní koronární intervence (PCI), a také z doby, kdy moderní hypolipidemická ani antitrombotická terapie do-sud nebyla k dispozici. V těchto původních studiích se jen zřídka objevuje údaj o ejekční frakci (EF) LK zahrnutých pacientů. Navíc je potřeba zdůraznit, že efekt na morta-

Tabulka 1 – Základní rozdělení betablokátorů podle kardioselektivity, rychlosti účinku a cesty podání

Dělení	Zástupci
Selektivita	Neselektivní (β_1 i β_2)
	propranolol, timolol, nadolol, sotalol, pindolol
	Neselektivní s vazodilatačním účinkem (β_1 i β_2 + α)
	carvedilol, labetalol
	Selektivní (β_1)
Rychlost účinku	bisoprolol, metoprolol, atenolol, esmolol
	Superselektivní (β_1)
	landiolol
	Selektivní s vazodilatačním efektem (β_1 + α)
Cesty podání	nebivolol, betaxolol
	Velmi rychlé a ultrakrátkodobé
	landiolol, esmolol
Cesty podání	Krátkodobé
	metoprolol tartát
	Dlouhodobé
Cesty podání	metoprolol sukcinát, bisoprolol, carvedilol, nebivolol
	Perorální
	metoprolol (tartát i sukcinát), bisoprolol, carvedilol, nebivolol, atenolol, betaxolol
Cesty podání	Parenterální
	metoprolol tartát, landiolol, esmolol, propranolol, labetalol

Tabulka 2 – Srovnání základních farmakokinetických a farmakodynamických vlastností jednotlivých intravenózních betablokátorů aktuálně dostupných v České republice

	metoprolol	labetalol	propranolol	esmolol	landiolol
Cílové receptory	β_1	$\beta_1, \beta_2, \alpha_1$	β_1, β_2	β_1	β_1
Kardioselektivita	1 : 74	1 : 1 : 3	1 : 2,1	1 : 33	1 : 255
Nástup účinku	5–10 min	5–15 min	30 min	2 min	1–2 min
Biologický poločas	3–4 h	5–8 h	4–5 h	9 min	4 min
Inotropní efekt	↓↓	↓	↓↓	↓↓	↔/↓
Chronotropní efekt	↓	↓	↓↓	↓↓	↓↓↓
Efekt na krevní tlak	↓	↓↓	↓	↓	↔/↓

litu u pacientů s AKS podstupujících reperfuční léčbu – s výjimkou těch s EF LK < 40 %⁶ – nebyl jednoznačně potvrzen.^{1,7,8} Právě díky této časné reperfuční terapii podíl pacientů s normální či pouze mírně sníženou systolickou funkcí LK po prodělaném AKS přibývá.

Současně platný dokument Evropské kardiologické společnosti (ESC) Guidelines for the management of acute coronary syndromes z roku 2023 obsahuje doporučení pro použití betablokátorů u pacientů s AKS jak v akutní fázi, tak i pro dlouhodobé užívání po dimisi do domácího prostředí.⁹ Na našem pracovišti léčíme všechny pacienty s AKS, kteří nemají kontraindikaci, perorálním betablokátozem již v průběhu prvních 24 hodin hospitalizace. Navzdory tomu, že guidelines ESC z roku 2023 doporučují v případě absence projevů srdečního selhání podání i.v. betablokátoru před samotnou PCI (třída doporučení IIa, úroveň důkazu A),⁹ jednoznačná data o přínosu této terapie k dispozici nemáme (bez rozdílu ve velikosti infarktového ložiska na magnetické rezonanci srdce u pacientů léčených i.v. metoprololem ve studii EARLY-BAMI,¹⁰ prokázaná redukce velikosti infarktového ložiska ve studii METOCARD-CNIC¹¹). Nejvíce studovaný (ale pouze v populaci pacientů s AKS s elevací úseku ST [STE-AKS]) a nejčastěji používaný je metoprolol (5 mg pomalým bolusem v průběhu 1 až 2 minut každých 5 minut do celkové dávky 15 mg). K použití betablokátorů v této indikaci však máme obecně rezervovaný postoj a rutinně používáme i.v. betablokátor spíše jen u pacientů s refrakterní anginou pectoris a hypertenzí navzdory již probíhající terapii intravenózními nitráty.

Jak již bylo uvedeno, dlouhodobá terapie betablokátozem u pacientů s AKS je v případě systolické dysfunkce s EF LK < 40 % indikována nehledě na přítomnost projevů srdečního selhání (třída doporučení I, úroveň důkazů A), pro všechny ostatní má být rutinně zvážena (třída doporučení IIa, úroveň důkazů B).⁹ V délce terapie betablokátozem i v optimální dávce však panují nejasnosti. Zdá se, že mortalitní benefit dlouhodobého užívání betablokátorů je v éře moderní hypolipidemické a duální antiagregační farmakoterapie značně mitigovaný. Nicméně nedávno publikovaná studie ABYSS neprokázala, že vysazení betablokátorů po IM s EF LK > 40 % je non-inferiorní k pokračování v dlouhodobé terapii betablokátozem.¹²

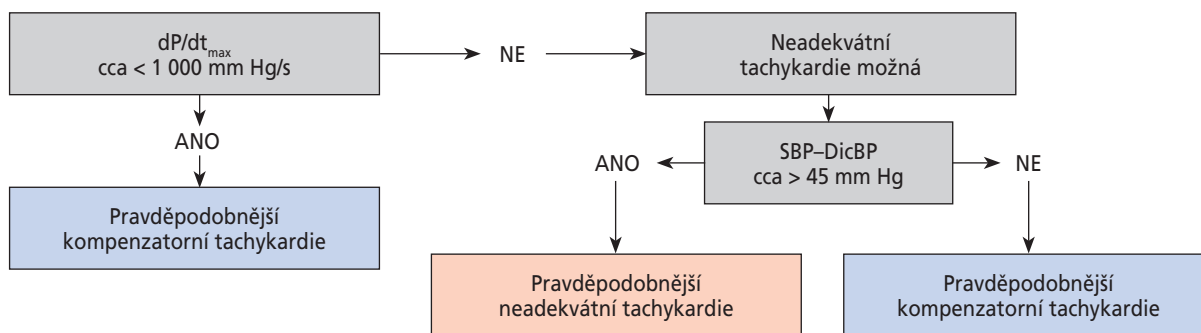
Akutní srdeční selhání

Akutní srdeční selhání (AHF) či kardiogenní šok jsou často doprovázené zvýšenou TF, která je součástí fyziologických kompenzačních mechanismů sníženého srdečního výdeje. V akutní fázi není vždy jednoduché odlišit, jestli se ještě jedná o tachykardii kompenzatorní (a tedy adekvátní) anebo tachykardii neadekvátní, kvůli které dochází k dalšímu poklesu CO, a to ani za použití invazivního hemodynamického monitorování. Mimo sinusovou tachykardii se často vyskytují i jiné formy supraventrikulární tachykardie (SVT), nejčastěji fibrilace síní či síňový flutter, které mohou být iniciovány minerálovou dysbalancí, akutním infekčním stavem / syndromem systémové zánětlivé odpovědi či anémií a udržovány zvýšenou katecholaminergní aktivitou. Inotropní léky používané v terapii kardiogenního šoku se mohou svou beta-adrenergní aktivitou spolupodílet na zvýšení TF nebo udržení SVT.¹³

Zvýšení adrenergní aktivity u selhávajícího srdce je základem pro antiadrenergní terapii. V polovině 70. let minulého století Waagstein a spol. poprvé prokázali, že betablokátory jsou bezpečné a mohou zlepšit klinický stav pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí LK (HFrEF).¹⁴ Následně několik randomizovaných studií definitivně potvrdilo, že léčba betablokátozem významně snižuje mortalitu těchto pacientů, a betablokátozem se tak staly jedním ze základních pilířů léčby symptomatických pacientů s HFrEF.^{15,16} Tyto studie však byly provedeny u stabilních ambulantních pacientů. Pro případy AHF je v současné době evidence velmi limitovaná. Navzdory svým akutním negativním hemodynamickým účinkům mohou betablokátozem při dlouhodobém užívání navodit zlepšení EF LK a jsou silně asociovány s dosažením reverzní remodelace LK, tento efekt je navíc na dávce závislý.¹⁷ Dlouhodobé příznivé účinky léčby betablokátozem u pacientů s HFrEF nejsou plně objasněny. Předpokládá se, že zmírňují nepříznivé důsledky nadměrné adrenergní stimulace, resenzibilizují beta-receptorový systém a zabírají intracelulárním signálním účinkům vyvolaným dlouhodobou beta-stimulací, která jinak vede k abnormální genové expresi a narušení optimálního energetismu a metabolismu v kardiomyocytech.^{17,18}

U hemodynamicky stabilních pacientů s AHF doporučujeme nepřerušovat léčbu betablokátozem, které jsou podávány chronicky, u primomaniestace HFrEF doporučujeme časnou iniciaci čtyřkombinace léků (pro úplnost: betablokátozem, inhibitory renin-angiotenzin-aldosteronového systému, antagonisté mineralokortikoidních receptorů a inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2) již za hospitalizace, a to včetně graduální uptitrace podávané dávky. U pacientů s hemodynamickou nestabilitou je třeba pečlivě zvážit pokračování v léčbě betablokátozem, jelikož přerušení podávání u pacientů vyžadujících inotropní terapii může potenciálně vést k rebound fenoménu a k zhoršení ischemie myokardu a k proarytmogennímu efektu.^{19,20} Proto je v těchto situacích vhodné intenzivní hemodynamické monitorování s možnou promptní reakcí na případné zhoršení stavu pacienta. Evidence na toto téma je velmi limitovaná, musíme se proto řídit individuálním komplexním klinickým uvážením.

U hemodynamicky nestabilních pacientů, kde předpokládáme výraznější podíl snížené kontraktility oproti podílu inadekvátní tachykardie při SVT, léčbu betablokátozem přerušíme. Naopak v situacích neadekvátního zvýšení TF můžeme za podmínek kontinuální monitorace hemodynamiky použít ultrakrátkodobé, dobře titrovatelné parenterální betablokátozem a bezprostředně ověřit hemodynamický efekt blokády beta-adrenergních receptorů. K dispozici máme landiolol, jehož přínos je dán velmi krátkou dobou působení a mimořádnou β_1 -selektivitou (poměr $\beta_1 : \beta_2$ 1 : 255), což je s výhodou zejména u nemocných s tachykardií či tachyarytmií a HFrEF (standardní dávkování: iniciační bolus 100 $\mu\text{g/kg}$ v průběhu jedné minuty, následováno kontinuálním podáváním v rozmezí 10–40 $\mu\text{g/kg/min}$, u pacientů se systolickou dysfunkcí LK 1–10 $\mu\text{g/kg/min}$). Bezpečnost bolusového podání landiololu byla ověřena Schaubeltem na kohortě 30 pacientů hospitalizovaných na jednotce intenzivní péče, u kterých nedošlo po podání bolusu ke klinicky významnému poklesu TK (definovanému jako pokles > 10 mm Hg) ani ke



Obr. 1 – Algoritmus, který může pomoci v rozlišení kompenzatorní a neadekvátní tachykardie. SBP – systolický krevní tlak; DicBP – krevní tlak v dikrotickém bodu.

zhoršení ventilačních parametrů.²¹ Je však nutné podotknout, že pouze čtyři tito pacienti měli echokardiograficky popsanou systolickou dysfunkci LK. Z tohoto důvodu u pacientů s AHF, ejekční frakcí LK < 40 %, ve třídě NYHA III–IV a srdečním indexem < 2,5 l/min/m² iniciální bolusové podání nepoužíváme a terapii zahajujeme ve velmi nízkých dávkách 1 až 2 µg/kg/min, které postupně titrujeme za kontinuální monitorace nejen TK a TF, ale také CO. Jak již bylo uvedeno, po stabilizaci AHF je u pacientů s HFrEF doporučena časná iniciace a postupná uptitrace perorálních betablokátorů do maximální tolerované dávky.^{22,23}

Rozlišení kompenzatorní a neadekvátní tachykardie u nemocných s AHF bývá obtížné. Jak je zmíněno výše, podání betablokátoru u nemocných s neadekvátní tachykardií může vést ke zlepšení hemodynamického stavu, naproti tomu u pacientů s kompenzatorní tachykardií může betablokátor stav výrazně zhoršit. K rozlišení kompenzatorní a neadekvátní tachykardie může pomoci měření a monitorace kontraktility (např. podle dP/dt_{max} z LK nebo arteriální křivky) a měření rozdílu mezi systolickým a dikrotickým tlakem.^{24,25} K odlišení obou stavů lze využít algoritmus na **obrázku 1**. Autoři tohoto článku jednoznačně doporučují pečlivou monitoraci hemodynamiky (včetně měření kontraktility LK pomocí kontinuální monitorace arteriální dP/dt_{max}) u nestabilních pacientů a zvláště u nemocných se sníženou kontraktilitou k titraci léčby a včasnému odhalení nežádoucího účinku léčby betablokátozem u kompenzatorní tachykardie.

Tako-tsubo syndrom

Syndrom tako-tsubo, někdy označovaný také jako stresová kardiomyopatie či syndrom zlomeného srdce, představuje formu akutního myokardiálního poškození, které je charakterizováno regionální a zpravidla tranzitorní systolickou dysfunkcí LK (vzácně se vyskytuje i biventrikulární forma), která se ve své klasické podobě objevuje v časově návaznosti na určitou formu stresu (emocionálního či fyzického). Porucha kinetiky přesahuje povodí jedné koronární tepny a typicky je tvořena oblastí apikální dyskineze (tzv. apical ballooning) s paradoxní kompenzatorní hyperkinezi bazálních segmentů. Přesná etiologie tohoto syndromu je pořád předmětem zkoumání, zdá se však, že významnou roli hraje přímá interakce mezi autonomní částí centrální nervové soustavy a srdcem (stresem aktivované kmenové noradrenergické neurony a neuropeptidy,

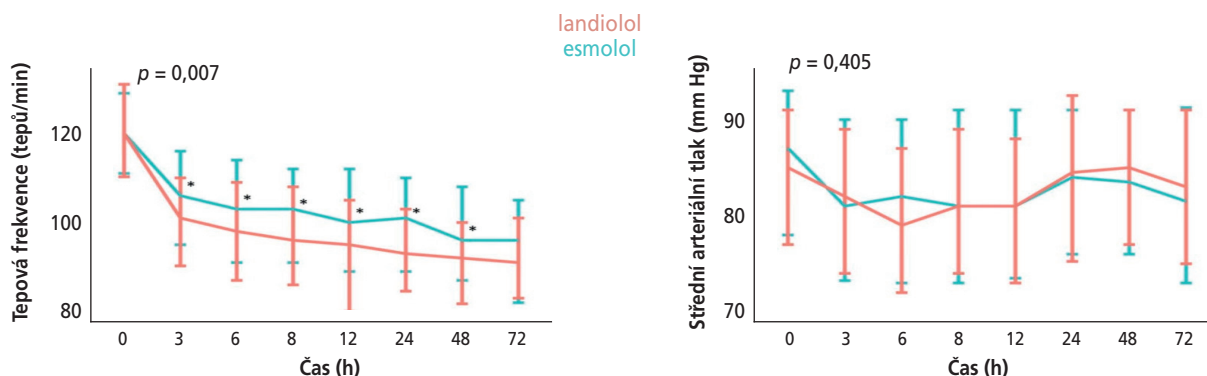
jako např. neuropeptid Y), kdy v důsledku náhlého vzestupu koncentrace katecholaminů dochází k přímému myokardiálnímu poškození – poruše mikrocirkulace i přímé katecholaminergní toxicitě.²⁶ Zvýšená koncentrace beta-adrenergických receptorů v oblasti hrotu je pravděpodobně důvodem, proč je ve více než 80 % případů postižený tento segment.

Dosud nemáme o léčbě tohoto onemocnění k dispozici žádná data z randomizovaných studií, nicméně vzhledem k popsané patofyziologii má použití betablokátoru silný teoretický podklad. U pacientů, u kterých dojde k rozvoji dynamické obstrukce ve výtokovém traktu LK (s konkomitantní mitrální regurgitací nebo bez ní), vede negativní inotropní efekt betablokátorů k zmírnění této obstrukce. Řada těchto pacientů je však již a priori v důsledku těžké systolické dysfunkce LK ve stavu nízkého výdeje a systémové hypoperfuze, a proto musí být tato intervence vždy provedena za pečlivé monitorace hemodynamiky a CO. Vzácně může v důsledku ischemicko-reperfučního poškození dojít k intramyokardiálnímu krvácení až k ruptuře stěny LK, komplikaci, která se dle literatury častěji objevuje u pacientů, kteří betablokatory léčení nebyli.²⁷

Většina pacientů zůstává na terapii betablokátorů i poté, co dojde k obnově systolické funkce a k vymizení symptomů srdečního selhání. Dlouhodobé podávání betablokátorů vede u jedinců, kteří se zotavili ze syndromu tako-tsubo, pravděpodobně ke snížení celkové mortality, jak ukazují data z registrů TIN²⁸ a GEIST.²⁹ Na druhou stranu, dlouhodobá prognóza v registru RETAKO užíváním betablokátorů ovlivněna nebyla.³⁰ Je velmi zajímavé, že žádný z těchto registrů neprokázal v betablokátorové skupině sníženou míru rekurence tohoto onemocnění.

Fibrilace síní a flutter síní

Supraventrikulární tachykardie, zejména fibrilace a flutter síní, jsou častou příčinou dekompenzace srdečního selhání vyžadující hospitalizaci. Kromě toho komplikují ostatní (kardiální i nekardiální) akutní onemocnění, jako například AKS, septický šok či jiné hyperdynamické stavy. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation doporučují použití betablokátorů jako léků první volby ke kontrole TF a redukci symptomů, a to neohledě na EF LK (třída doporučení I, úroveň důkazů B).³¹ Vzhledem k tomu, že šance na udržení sinusového rytmu je v průběhu akutní fáze onemocnění relativně nízká, iniciální rate-control



Obr. 2 – Srovnání efektu landiololu a esmololu na tepovou frekvenci a střední arteriální tlak v průběhu 72 hodin od začátku léčby. Převzato a upraveno z Si et al.³⁴

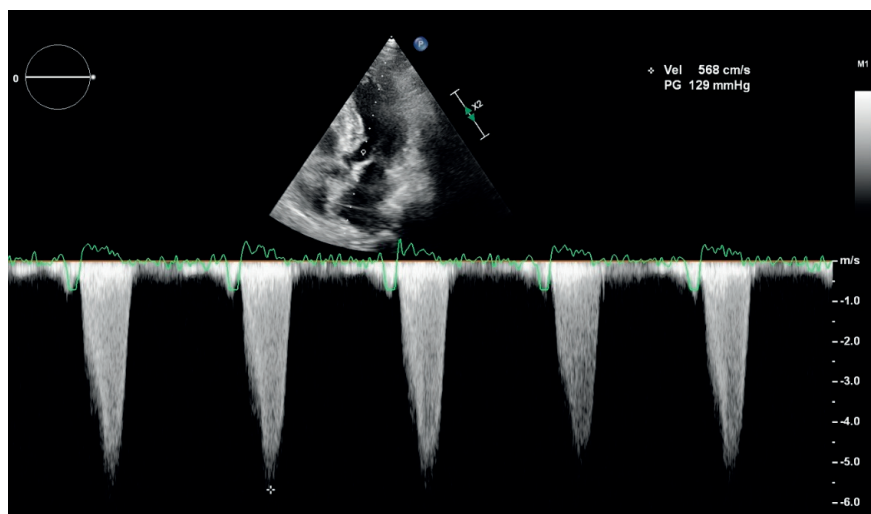
strategie se jeví jako smysluplnější než rhythm-control. V metaanalýze z roku 2021 zkoumající pacienty se sepsí a fibrilací síní vedla léčba betablokátory ve srovnání s léčbou amiodaronem ke statisticky významné redukci rizika úmrtí v průběhu hospitalizace.³²

Stabilní pacienty léčíme perorálním přípravkem. Pro iniciační terapii je pro lepší možnost titrace dávky vhodný krátce působící metoprolol tartát, který můžeme podávat 2–3× denně. Obvyklá počáteční dávka je 50 mg, dle odpovědi a tolerance můžeme dávku postupně zvyšovat až do cílové denní dávky 200–300 mg. Při uspokojivém efektu může následná terapie pokračovat dlouhodobě působícím metoprolol sukcinátem či bisoprololem. U oběhově nestabilních nemocných volíme zpravidla léčbu intravenózními betablokátory. Zdá se však, že mezi efektivitou jednotlivých intravenózních betablokátorů existují značné rozdíly. Pouze superselektivní betablokátor landiolol vede ke statisticky významnějšímu poklesu TF ve srovnání s digoxinem či blokátory kalciových kanálů, u ostatních intravenózních betablokátorů – metoprololu a esmololu – statisticky významný rozdíl v poklesu TF pozorován nebyl.³³ Navíc léčba landiololem je díky své superselektivitě (poměr $\beta_1 : \beta_2$ 1 : 255) ve srovnání s esmololem bezpečnější a způsobuje výraznější pokles TF bez doprovodné hypotenze, a to i u kriticky nemocných pacientů³⁴ (obr. 2).

Tyto vlastnosti dělají z landiololu ideální lék pro kontrolu TF v celé řadě klinických situací, včetně pacientů s těžkou systolickou dysfunkcí LK, na hranici nízkého výdeje či v plně vyjádřeném cirkulačním šoku různé etiologie.³⁵

Akutní aortální syndromy

U všech pacientů s akutním aortálním syndromem (AAS), bez ohledu na definitivní terapeutické zásahy, by měla být počáteční medikamentózní léčba zaměřená na snížení napětí ve stěně aorty, aby se tak zabránilo rozšíření disekce a snížilo se riziko ruptury a poškození koncových orgánů. Zásadní je dosažení adekvátní kontroly bolesti (intravenózní opiátová analgezie), TF (< 60 tepů/min) a krevního tlaku (systolický TK mezi 100 až 120 mm Hg). V tomto kontextu představují intravenózní betablokátory léky první volby (propranolol, metoprolol, labetalol nebo esmolol). Non-dihydropyridinové antagonisty kalciových kanálů (verapamil a diltiazem) jsou rozumnou alternativou u pacientů, u kterých není terapie betablokátory tolerována. V mnoha případech je k rychlému dosažení optimálních hodnot TK kromě betablokátorů zapotřebí použít i jiná vazodilatancia (např. nitroprusid sodný). K potlačení reflexní tachykardie po podání vazodilancií nasazujeme betablokátory ještě před použitím těchto léků. V souladu s doporučeními ESC a IRAD pozorujeme



Obr. 3 – Typický tvar dopplerovského CW signálu při obstrukci ve výtokovém traktu levé komory.

v posledních letech nárůst užívání betablokátorů (88 % u disekcí typu A a 91 % u disekcí typu B) a současně pokles užívání přímých vazodilatancií (7 % u disekce typu A a 24 % u disekce typu B).^{36,37} Pacienti s AAS však často vyžadují kombinační léčbu. Cílem dlouhodobé medikamentózní léčby zůstává důsledná kontrola TK (< 120/80 mm Hg) a TF (< 60 tepů/min). V tomto ohledu by měly být upřednostňovány dlouhodobě působící betablokátory.³⁸

Dynamická obstrukce ve výtokovém traktu levé komory

Nejen u pacientů s hypertrofickou kardiomyopatií se může za určitých okolností rozvinout nitrokomorová obstrukce. Jedná se o stav, kdy v důsledku strukturálních abnormalit vzniká obstrukce ve výtokovém traktu LK, která může být provokována nebo zhoršena změnou hemodynamických podmínek. Pokles TK nereagující na katecholaminy společně s hlučným systolickým šelestem v prekordiu nás na tuto překvapivě častou příčinu náhlé hypotenze v intenzivní péči může upozornit. Definitivní diagnostika je založena na bedside ultrazvukovém vyšetření, které nejčastěji prokáže hypertrofickou LK s malým intrakavitálním prostorem a supranormální ejekční frakci, midventrikulární či subaortální lokalizaci obstrukce s charakteristickým pozdně systolickým maximem v dopplerovském signálu (**obr. 3**) a variabilní míru mitrální regurgitace v případě vyjádřeného dopředného pohybu předního cípu mitrální chlopně, tzv. SAM (systolic anterior motion). Anemický syndrom, hypovolemie, dehydratace, sepse nebo přebytek inotropní aktivity endogenních či podávaných katecholaminů vedou v kontextu preexistující kardiopatologie spojené s excesivní hypertrofií (neléčená arteriální hypertenze, aortální stenóza, septum sigmoideum, amyloidóza srdce) k poklesu tepového objemu, zvýšení afterloadu a v případě výrazného SAM i k těžké mitrální regurgitaci, která může vyústit až v rozvoj akutního plicního edému. Alternativně může být příčinou již zmiňovaný tako-tsubo syndrom. Kromě rychlé volumexpanze je v těchto případech indikována intravenózní léčba betablokátory, která vede k rychlé hemodynamické stabilizaci pacienta. Díky snížení TF se zlepší diastolické plnění komor a přímý negativně inotropní efekt zmírňuje až odstraňuje samotnou obstrukci. Z těchto důvodů se jako nejvhodnější jeví použití metoprololu nebo esmololu, naopak landiolol je vzhledem ke svému pravděpodobně menšímu vlivu na inotropii v této indikaci méně vhodný.³⁹

Závěr

Betablokátory zůstávají součástí základního farmakologického armamentária v akutní kardiologické péči. Inhibice beta-adrenergických receptorů omezuje excesivní vliv endogenních či terapeuticky podávaných katecholaminů, a umožňuje tak přímo regulovat základní proměnné kardiologického systému, jakými jsou srdeční frekvence, kontraktilita myokardu, periferní vaskulární rezistence a aktuální hodnota krevního tlaku. Díky dostupnosti vysoce selektivních a ultrakráte působících intravenózních přípravků se jejich využití rozšiřuje i mezi pacienty, u kterých bychom v minulosti z obav z nežádoucích účinků jejich použití neindikovali. U nestabilních nemocných je

však vždy potřeba pečlivé monitorace hemodynamického stavu a efektu léčby.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři prohlašují, že v souvislosti s danou publikací nemají žádný konflikt zájmů.

Financování

Žádné.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Výzkum byl veden v souladu s Helsinskou deklarací.

Literatura

1. Yndigegn T, Lindahl B, Mars K, et al. Beta-Blockers after Myocardial Infarction and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2024;390:1372–1381.
2. Friedman LM, Byington RP, Capone RJ, et al. Effect of propranolol in patients with myocardial infarction and ventricular arrhythmia. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:1–8.
3. Doughty RN, Whalley GA, Walsh HA, et al. Effects of Carvedilol on Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2004;109:201–206.
4. Galcerá-Tomás J, Castillo-Soria FJ, Villegas-García M, et al. Effects of Early Use of Atenolol or Captopril on Infarct Size and Ventricular Volume. *Circulation* 2001;103:813–819.
5. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730–1737.
6. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385–1390.
7. Bangalore S, Makani H, Radford M, et al. Clinical Outcomes with β -Blockers for Myocardial Infarction: A Meta-analysis of Randomized Trials. *Am J Med* 2014;127:939–953.
8. Holt A, Blanche P, Zareini B, et al. Effect of long-term beta-blocker treatment following myocardial infarction among stable, optimally treated patients without heart failure in the reperfusion era: a Danish, nationwide cohort study. *Eur Heart J* 2021;42:907–914.
9. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2023;44:3720–3826.
10. Roolvink V, Ibáñez B, Ottervanger JP, et al. Early Intravenous Beta-Blockers in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Before Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2705–2715.
11. Ibanez B, Macaya C, Sánchez-Brunete V, et al. Effect of Early Metoprolol on Infarct Size in ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* 2013;128:1495–1503.
12. Silvain J, Cayla G, Ferrari E, et al. Beta-Blocker Interruption or Continuation after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2024;391:1277–1286.
13. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599–3726.
14. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Heart* 1975;37:1022–1036.
15. Krum H, Roecker EB, Mohacsí P, et al. Effects of Initiating Carvedilol in Patients With Severe Chronic Heart Failure. *JAMA* 2003;289:712.
16. Greene SJ, Butler J, Albert NM, et al. Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:351–366.
17. Hnat T, Veselka J, Honek J. Left ventricular reverse remodelling and its predictors in non-ischaemic cardiomyopathy. *ESC Heart Fail* 2022;9:2070–2083.

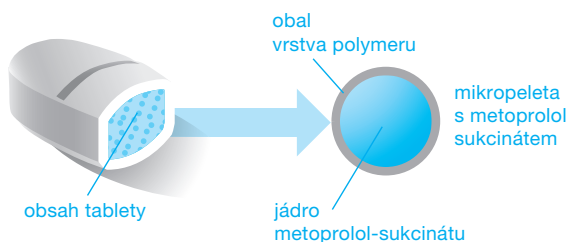
18. Groenning BA, Nilsson JC, Sondergaard L, et al. Antiremodeling effects on the left ventricle during beta-blockade with metoprolol in the treatment of chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2072–2080.
19. Metra M, Torp-Pedersen C, Cleland JGF, et al. Should beta-blocker therapy be reduced or withdrawn after an episode of decompensated heart failure? Results from COMET. *Eur J Heart Fail* 2007;9:901–909.
20. Prins KW, Neill JM, Tyler JO, et al. Effects of Beta-Blocker Withdrawal in Acute Decompensated Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2015;3:647–653.
21. Schnaubelt S, Eibensteiner F, Oppenauer J, et al. Hemodynamic and Rhythmologic Effects of Push-Dose Landiolol in Critical Care – A Retrospective Cross-Sectional Study. *Pharmaceuticals* 2023;16:134.
22. Schurtz G, Mewton N, Lemesle G, et al. Beta-blocker management in patients admitted for acute heart failure and reduced ejection fraction: a review and expert consensus opinion. *Front Cardiovasc Med* 2023;10:1263482.
23. Kumar A, Choudhary G, Antonio C, et al. Carvedilol titration in patients with congestive heart failure receiving inotropic therapy. *Am Heart J* 2001;142:512–515.
24. Morelli A, Singer M, Ranieri VM, et al. Heart rate reduction with esmolol is associated with improved arterial elastance in patients with septic shock: a prospective observational study. *Intensive Care Med* 2016;42:1528–1534.
25. Morelli A, Romano SM, Sanfilippo F, et al. Systolic-dicrotic notch pressure difference can identify tachycardic patients with septic shock at risk of cardiovascular decompensation following pharmacological heart rate reduction. *Br J Anaesth* 2020;125:1018–1024.
26. Pelliccia F, Kaski JC, Crea F, Camici PG. Pathophysiology of Takotsubo Syndrome. *Circulation* 2017;135:2426–2441.
27. Kumar S, Kaushik S, Nautiyal A, et al. Cardiac Rupture in Takotsubo Cardiomyopathy: A Systematic Review. *Clin Cardiol* 2011;34:672–676.
28. Silverio A, Parodi G, Scudiero F, et al. Beta-blockers are associated with better long-term survival in patients with Takotsubo syndrome. *Heart* 2022;108:1369–1376.
29. Raposeiras-Roubin S, Santoro F, Arcari L, et al. Beta-Blockers and Long-Term Mortality in Takotsubo Syndrome. *JACC Heart Fail* 2025 Jan 27:S2213-1779(24)00881-3.
30. Raposeiras-Roubin S, Núñez-Gil IJ, Jamhour K, et al. Long-term prognostic impact of beta-blockers in patients with Takotsubo syndrome: Results from the RETAKO Registry. *Rev Port Cardiol* 2023;42:237–246.
31. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting K V, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2024;45:3314–3414.
32. Romiti GF, Proietti M. Impact of rate control in hospitalized patients with atrial fibrillation and sepsis. *Eur J Intern Med* 2021;89:126–128.
33. Perrett M, Gohil N, Tica O, et al. Efficacy and safety of intravenous beta-blockers in acute atrial fibrillation and flutter is dependent on beta-1 selectivity: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Clin Res Cardiol* 2024;113:831–841.
34. Si X, Yuan H, Shi R, et al. Comparison of the efficacy and safety of Landiolol and Esmolol in critically ill patients: a propensity score-matched study. *Ann Intensive Care* 2025;15:5.
35. Rehberg S, Frank S, Černý V, et al. Landiolol for heart rate control in patients with septic shock and persistent tachycardia. A multicenter randomized clinical trial (Landi-SEP). *Intensive Care Med*. 2024;50:1622–1634.
36. Evangelista A, Isselbacher EM, Bossone E, et al. Insights From the International Registry of Acute Aortic Dissection. *Circulation* 2018;137:1846–1860.
37. Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J* 2024;45:3538–3700.
38. Smedberg C, Hultgren R, Leander K, Steuer J. Pharmacological treatment in patients with aortic dissection. *Open Heart* 2022;9:e002082.
39. Ikeshita K, Nishikawa K, Toriyama S, et al. Landiolol has a less potent negative inotropic effect than esmolol in isolated rabbit hearts. *J Anesth* 2008;22:361–366.



Betaloc® ZOK

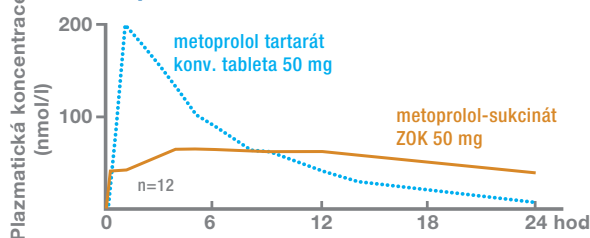
metoprolol-sukcinát

Stavba tablety Betaloc® ZOK^{1,2}



Upraveno dle Plosker GL, Clissold SP. Drugs 1992;43:382-414

Dávkování 1x denně Stabilní plazmatická koncentrace 24 hodin^{1,3}



Upraveno dle Wieselgren I et al, J Clin Pharmacol 1990;30:S28 -32



Dávkování 1x denně¹

Podávání léku 1x denně zlepšuje compliance pacientů.



Řízené uvolňování¹

Potahované tablety s prodlouženým uvolňováním obsahují několik stovek mikropelet s jantarem metoprololu. Každá mikropeleta je potažena vrstvou polymeru, která řídí rychlost uvolňování. Po spolknutí se tableta rychle rozpadá a mikropelety se dispergují v gastrointestinálním traktu a uvolňují léčivou látku po dobu asi 20 hodin. Tak je dosaženo rovnoměrných plazmatických koncentrací metoprololu po dobu 24 hodin (na rozdíl od konvenčních tablet s metoprololem).¹

Dávkování u 7 schválených indikací¹



Chronické srdeční selhání¹

Doporučená počáteční dávka přípravku po dobu prvních dvou týdnů je 25 mg jednou denně. U pacientů třídy III-IV podle NYHA se doporučuje počáteční dávka 12,5 mg jednou denně po dobu prvního týdne. Doporučuje se dávku vždy po 14 dnech zvýšit na dvojnásobnou až na cílovou dávku 200 mg jednou denně (nebo nižší maximálně tolerovanou dávku).



Hypertenze¹

50 mg 1x denně mírná až středně těžká hypertenze, 100–200 mg 1x denně při potřebě zvýšení dávky nebo kombinace s jinými antihypertenzivy.



Udržovací léčba po infarktu myokardu¹

200 mg 1x denně



Angina pectoris¹

100–200 mg 1x denně, lze kombinovat s jinými antianginózními léčivy



Srdeční arytmie¹

100–200 mg 1x denně



Funkční srdeční poruchy s palpitacemi¹

100 mg 1x denně, lze zvýšit na 200 mg



Profylaxe migrény¹

100–200 mg 1x denně

Zkrácený souhrn charakteristických vlastností:

NÁZEV: Betaloc® ZOK 25 mg tablety s prodlouženým uvolňováním, Betaloc® ZOK 50 mg tablety s prodlouženým uvolňováním, Betaloc® ZOK 100 mg tablety s prodlouženým uvolňováním, Betaloc® ZOK 200 mg tablety s prodlouženým uvolňováním. **SLOŽENÍ:** Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 23,75 mg, resp. 47,5 mg, resp. 95 mg, resp. 190 mg metoprolol-sukcinátu (odp. 25 mg, 50 mg, 100 mg, resp. 200 mg metoprolol-tartrátu). **DRŽITEL:** Herbacor Recordati s.r.o., generála Svobody 335, Rosice, 533 51 Pardubice, Česká republika. **TERAPEUTICKÉ INDIKACE:** Léčba hypertenze, anginy pectoris; poruch srdečního rytmu zahrnující zejména supraventrikulární tachykardii; po infarktu myokardu; funkčních srdečních poruch s palpitacemi; profylaxe migrény; léčba hyperthyreózy. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Doporučené dávkování je 100–200 mg jednou denně. Maximální denní dávka pro přípravek Betaloc ZOK je 400 mg. Betaloc ZOK je určen pro podávání jednou denně, nejlépe ráno před jídlem nebo v průběhu jídla. Tablety je nutné zapít vodou. Celé tablety nebo jejich poloviny se nesmějí kousat ani drtit. **KONTRAINDIKACE:** A-V blok druhého a třetího stupně, dekompenzovaná srdeční nedostatečnost, sinusová bradykardie (< 50 tepů/min.), sick-sinus syndrome, sinoatriální blok, kardiogenní šok a těžká periferní arteriální cirkulační insuficience, hypotenze (systolický TK nižší než 100 mm Hg), astma bronchiální a chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) těžkého stupně, neléčený feochromocytom, metabolická acidóza. Metoprolol se nesmí podávat pacientům se suspektním akutním infarktem myokardu, pokud je tepová frekvence nižší než 50 tepů/min., P-Q interval je delší než 0,24 s nebo je systolický krevní tlak menší než 100 mm Hg (13,33 kPa). **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ:** U pacientů, kteří jsou léčeni betablokátory; při léčbě pacientů s astmatem, nebo chronickou obstrukční plicní nemocí; u pacientů s A-V blokem; riziko ovlivnění metabolismu cukru nebo maskování hypoglykémie; pokud je metoprolol podáván pacientům s feochromocytomem, mělo by být současně podáváno též alfa-sympatolytikum. **INTERAKCE:** Beta-1-sympatolytika (např. oční kapky) a ganglioplegia; inhibitory monoaminoxidázy; betablokátory; blokátory kalciového kanálu; inhibitory CYP2D6; současná léčba indometacinem a jinými inhibitory prostaglandin syntetázy může snižovat účinek betablokátů; při současném užívání s dalšími antihypertenzivy, tricyklickými antidepresivy, barbituráty nebo fenothiazinem dochází k prohloubení hypotenzního účinku; současná užívání se sympatomimetiky a xantiny vede ke vzájemné inhibici účinku; užívání betablokátů vede k zesílení hypoglykemického účinku. **FERTILITA, TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Metoprolol by neměl být podáván v průběhu těhotenství a kojení. V případě, že těhotná žena užívá metoprolol, se doporučuje provádět vhodné monitorování matky/plodu. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Mezi časté nežádoucí účinky patří bradykardie, posturální poruchy (velmi vzácné doprovázené synkopou), studené končetiny, palpitace. **ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE:** Betaloc ZOK 25 mg: 21. 3. 2001; Betaloc ZOK 50 mg: 20. 12. 2000; Betaloc ZOK 100 mg: 15. 4. 1998; Betaloc ZOK 200 mg: 20. 12. 2000. **DATUM REVIZE TEXTU:** 15. 01. 2025. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** Betaloc ZOK 25 mg: 58/117/01-C.; Betaloc ZOK 50 mg: 58/628/00-C.; Betaloc ZOK 100 mg: 58/015/98-C.; Betaloc ZOK 200 mg: 58/629/00-C. **Před předepsáním přípravku si pečlivě prostudujte úplné znění Souhrnu údajů o přípravku, které naleznete na webových stránkách: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0231690. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Lék k vnitřnímu použití. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Datum výroby materiálu: únor 2025. Kód materiálu: CZ-BET-2025-05-Inzerce. Tento materiál je určený pro odbornou veřejnost a interní účely společnosti. 1. SPC Betaloc ZOK leden 2025 2. Plosker GL, Clissold SP. Drugs 1992;43:382-414. 3. Wieselgren I et al, J Clin Pharmacol 1990;30:S28-32.**

RECORDATI