

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

Keywords:

Beta-blockers

Bisoprolol

Carvedilol

Heart failure

Metoprolol

Nebivolol

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.

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-glukózoového 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 rovnou 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 tepy 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 vulnerna-

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 COPERNICUS 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 %), COPERNICUS (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 poškození 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 funkční třídou NYHA $\geq$ 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 betablokátoru, 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), betablokátoru 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 betablokátoru a MRA. ARNI v tomto případě nahrazují léčbu ACEI nebo ARB. Jak ukazuje tabulka, v případě, že limitaci zvýšení dávky je úroveň krevního tlaku, mají přednost v titraci betablokátoru: máme se pokusit dosáhnout cílové dávky BB a maximální tolerované dávky blokátoru 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 betablokátorem, 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.

Effekt 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, Raynolds 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, COPERNICUS 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. Preskripcie a dávkování inhibitorů RAAS u pacientů s chronickým srdečním selháním v registru FAR NHL. *Vnitř Léč* 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.