

Betablokátory a kardiovaskulární onemocnění – kontroverze 2023

Jiří Vítovec^{1,2}, Monika Špinarová¹

I. interní kardioangiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně
Ústav farmakologie a toxikologie Farmaceutické fakulty MU, Brno

Betablokátory se podávají u celé řady kardiovaskulárních onemocnění (KVO) – od arteriální hypertenze až po srdeční selhání. V poslední době se však objevuje celá řada analýz a informací, které v některých indikacích roli betablokátorů zpochybňují. Podáváme přehled kontroverzí, které se kolem betablokátorů objevily v léčbě srdečního selhání, hypertenze, arytmií, v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční, v perioperačním podávání nemocným při nekardiálních operacích.

Klíčová slova: betablokátory, srdeční selhání, hypertenze, arytmie, ICHS, perioperační péče.

Betablockers and CV disease – controversy 2023

Beta-blockers are used for a wide range of cardiovascular diseases (CVD) - from arterial hypertension to heart failure. Recently, however, a number of analyzes and information have appeared that question the role of beta-blockers in some indications. We provide an overview of the controversies that have arisen around beta-blockers in the treatment of heart failure, hypertension, arrhythmias, in the secondary prevention of ischemic heart disease, and in perioperative administration to patients during non-cardiac operations.

Key words: beta blockers, heart failure, hypertension, arrhythmia, CHD, perioperative care.

Mechanismus účinku betablokátorů (BB)

Většina léčebných účinků je dána bloádou beta 1 receptorů („kardioselektivita“), naopak vyšší výskyt vedlejších účinků je dán bloádou beta 2 receptorů. Beta 1 receptory se vyskytují postsynapticky především v srdci, dále v gastrointestinálním traktu, v ledvinách a v tukových buňkách. Beta 2 receptory jsou umístěny postsynapticky především v bronchiálním traktu, cévách, děloze, pankreatu, játrech, a také ve žlázách s vnitřní sekrecí. Dnes už jsou také známy beta 3 receptory nejen v tukové tkáni, ale také v srdci, kde ovlivňují stažlivost (1, 2).

O farmakologických vlastnostech betablokátorů (BB) rozhoduje jejich hydrofilita či lipofilita a tzv. efekt stabilizace membrán s chinidinovým nebo lokálním anestetickým

účinkem. V neposlední řadě také musíme vzít v úvahu polymorfismus betareceptorů, a to jak beta 1, tak i beta 2, který se více vyskytuje u afroamerické populace.

Mechanismus účinku betablokátorů zahrnuje více biologických efektů:

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

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2024;38(1):5-8

<https://doi.org/10.36290/far.2024.001>

Článek přijat redakcí: 16. 12. 2023

Článek přijat k tisku: 16. 2. 2024

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.

jjiri.vitovec@fnusa.cz

Klasifikace betablokátorů

Podle jejich vazby na beta 1 a beta 2 receptory dělíme betablokátory na:

1. Neselektivní betablokátory

Účinkují na beta 1 i beta 2 receptory. Beta 1 receptory jsou primárně lokalizovány v myokardu a v ledvinách, beta 2 v bronších. Patří mezi ně metipranolol, dále nadolol, propranolol, sotalol, timolol.

2. Kardioselektivní betablokátory

Účinkují především na beta 1 receptory, ale vyšší dávky inhibují i beta 2 receptory. Patří mezi ně např. acetabutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, celiprolol, esmolol, metoprolol.

3. Betablokátory s vnitřní sympatomimetickou aktivitou: ISA (intrinsicoid sympathomimetic activity)

V současné době je v České republice k dispozici pouze kardioselektivní acebutolol.

4. Betablokátory s vazodilatačním účinkem

Této vlastnosti lze dosáhnout různým mechanismem:

- a) schopností současné blokády beta 1 a alfa 1 receptorů (carvedilol),
- b) blokádu beta 1 + beta 2 + alfa 1 receptorů (labetalol),
- c) blokádu beta 1 + alfa 2 a částečně beta 2 agonisty (celiprolol),
- d) blokádu beta 1 + vazodilataci prostřednictvím oxidu dusného (nebivolol).

Tento úvod uvádíme jen z důvodů velké rozdílnosti BB, která však vede ke kontroverzním postojům u jednotlivých kardiovaskulárních nemocnění (KVO) (1, 2, 13).

Kontroverze u srdečního selhání

Betablokátory jsou dnes jednoznačně indikovány v léčbě chronického srdečního selhání, což bylo ověřeno řadou klinických studií (1, 2, 4). Jaké kontroverze však přicházejí v úvahu?

1. Proč jsou doporučeny pouze **bisoprolol, carvedilol, retardovaný metoprolol ZOK a nebivolol**? Je to dáno výsledky pozitivních mortalitních studií s těmito BB. Např. ve studii BEST bucindolol ve skupině Afroameričanů funkční třídy NYHA IV neměl pozitivní vliv na úmrtnost, a proto tento BB není pro léčbu doporučen (3), také neretardovaný metoprolol není v doporučeních uváděn (4).

2. Proč není dosaženo v léčbě srdečního selhání cílových dávek BB bisoprolol 10 mg, carvedilol 2 × 25 mg, metoprolol ZOK 200 mg a nebivolol 10 mg? Je to dáno tím, že mnozí nemocní netolerují cílové dávky doporučené pro léčbu srdečního selhání, např. ve studii SHIFT to bylo pouze 26 % nemocných na cílové dávce BB, hlavní důvody byly hypotenze a únava (5).
3. Jaká je úloha BB u srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí (HFpEF)? Švédští autoři vzali data ze švédského registru srdečního selhání za období 2005 a celkem hodnotili konsektivní vzorek 41 976 pacientů. HFpEF mělo 19 083 nemocných a z těch spárovali dle propenzity skóre 8 244 nemocných v poměru 2:1, kdy léčbu BB mělo 5 496 a BB nebralo 2 748. Závěr studie byl, že pacienti, kteří užívali BB, měli nižší celkovou úmrtnost, ale kombinovaný cíl mortalita a hospitalizace pro srdeční selhání se nelišily proti kontrolám bez BB. K prověření této skutečnosti doporučují autoři velkou randomizovanou studii (6).
4. Studie COMET z roku 2003 přinesla další otázky k diskuzi. Ve studii, jež srovnávala carvedilol v dávce 2 × 25 mg oproti metoprololu tartátu v dávce 2 × 50 mg, carvedilol dosahoval lepších výsledků ve snížení úmrtnosti. Studie však měla dvě kontroverze: byl použit metoprolol tartát místo sukcinátu ZOK a dávka metoprololu byla poloviční – místo 200 mg byla cílová dávka jen 100 mg.

Kontroverze u poruch srdečního rytmu

Antiarytmický efekt betablokátorů je především v inhibici srdečních beta receptorů. Blokáda beta 1 postsynaptických receptorů potlačuje arytmogenní působení adrenalinu a noradrenalinu. Antiarytmický efekt betablokátorů tedy výrazně závisí na aktivaci sympati-ku. Jsou indikovány jak u supraventrikulárních, tak komorových arytmií (1, 2). Zde jsou tyto kontroverze k úvaze.

1. Největší kontroverzi vzbudila pečlivá a na individuálních datech nemocných založená metaanalýza Kotech et al. v Lancetu roku 2014 (7), která hodnotila účinek betablokátorů u srdečního selhání se sinusovým rytmem ve srovnání s fibrilací síní.

Srdeční selhání a fibrilace síní spolu často koexistují a společně způsobují nezanedbatelnou kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. Srdeční selhání zvyšuje riziko vzniku fibrilace síní, a naopak fibrilace síní často vede k rozvoji srdečního selhání. Současné guidelines doporučují u HFrEF betablokátory spolu s inhibitory systému renin-angiotenzin-aldosteron jako léky první volby bez ohledu na srdeční rytmus (4). Do výše zmíněné metaanalýzy byla zařazena individuální data 18 254 nemocných z 10 randomizovaných kontrolovaných klinických studií, jež u nemocných se srdečním selháním srovnávaly betablokátory a placebo. Sinusový rytmus mělo 76,4 % nemocných a fibrilaci síní 16,8 % nemocných. U nemocných, kteří měli sinusový rytmus, vedly betablokátory k významnému snížení celkové mortality a kardiovaskulárních hospitalizací. V kontrastu s tím u nemocných se srdečním selháním a fibrilací síní nebyl pozorován žádný efekt betablokátorů ani na celkovou mortalitu, ani na kardiovaskulární hospitalizace. Neúčinnost z hlediska mortality byla při fibrilaci síní zřetelná ve všech sledovaných podskupinách nemocných. Tyto výsledky zpochybňují správnost preferenčního používání betablokátorů pro kontrolu rytmu u nemocných s fibrilací síní a jednoznačně ukazují na potřebu provést u této skupiny nemocných další klinické studie. Nutno však říci, že BB v kontrole srdeční frekvence u nemocných s fibrilací síní a srdečním selháním jsou zatím nenahraditelné a jistě vhodnější než například použití digoxinu, kde jsou data mnohem kritičtější (8, 9).

2. Zde spíše než kontroverze je upozornění, jak s nemocným léčeným BB v očích kapkách při léčbě glaukomu? Zde dost často kardiolog či internista podcení bradykardizující účinek očních BB a snaží se podat plnou dávku BB a nemocný přichází se symptomatickou bradykardií (2).

Kontroverze u hypertenze

Betablokátory patří k pěti základním lékovým skupinám, které stále patří mezi základní léky u hypertenze (10, 11). Jejich antihypertenzní účinek je komplexní a byl doložen mnoha klinickými studiemi. Ale v poslední

době je silně zpochybňováno jejich užití jako antihypertenziva první volby. Kontroverze nastaly na základě metaanalýz s atenololem.

1. Je atenolol moudrá volba v léčbě hypertenze? Ve zmíněné meta-analýze se ukázalo, přestože atenolol úspěšně snížil krevní tlak, nebyl při něm proti placebu pozorován významný rozdíl v celkové ani kardiovaskulární mortalitě nebo ve výskytu infarktů myokardu. Atenolol pouze snížil výskyt cévních mozkových příhod (CMP). Při srovnání atenololu s jinými antihypertenzivy byla celková mortalita při atenololu vyšší než při léčbě jinými antihypertenzivy a byl při něm také trend k vyšší kardiovaskulární mortalitě (12).
2. Jsou BB vhodné léky první volby u hypertoniků? U nemocných s hypertenzí, u kterých jsou betablokátory jednoznačně indikovány i z jiného důvodu, určitě ano. Jsou to pacienti, kteří současně mají zvýšenou sympatickou aktivitu, chronické srdeční selhání, tachyarytmie nebo glaukom. Také u hypertenze v těhotenství jsou betablokátory jako antihypertenziva první volby jednoznačné. Naopak betablokátory by neměly být léky první volby pro léčbu nekomplikované hypertenze, u diabetiků, zejména mají-li nefropatii s proteinurií, a u nemocných s vysokým rizikem vzniku diabetes mellitus, jako jsou nemocní s metabolickým syndromem (13).
3. Další otázkou podávání BB v léčbě hypertenze je výběr vhodného betablokátoru, zvláště po meta-analýzách s atenololem. Jak je zmíněno v úvodu, jednotlivé BB se farmakologicky liší a podle toho by měl být vybírán nejvhodnější BB pro konkrétního nemocného. Z hlavních námitek proti BB je, že mají nežádoucí účinky na lipidový a glycidový metabolismus. V léčbě proto preferujeme modernější přípravky, např. nebivolol, bisoprolol, metoprolol nebo betaxolol, které mají malý nežádoucí vliv na metabolické ukazatele (11).

Kontroverze u akutního koronárního syndromu

Prospěch z dlouhodobé léčby betablokátory u nemocných po prodělaném infarktu myokardu (IM) je dobře dokumentován klinickými studiemi provedenými v 70. le-

tech minulého století, tedy ještě před érou moderní katetrizační reperfuzní léčby a také před érou moderní farmakoterapie (duální antiagregační léčba, statiny, inhibice RAAS). Nedávno byla publikována meta-analýza 60 studií s celkem 102 003 nemocnými po IM. Zařazené studie byly rozděleny na ty, které byly provedeny v době před reperfuzní léčbou IM, a ty, které byly provedeny v době, kdy již reperfuzní léčba akutního IM byla běžná. Primárním sledovaným ukazatelem byla celková mortalita, ale sledován byl i výskyt velkých kardiovaskulárních příhod. Celkem přesvědčivě se ukázalo, že zatímco v době před reperfuzní léčbou IM betablokátory přinášely prospěch v podobě poklesu celkové i kardiovaskulární mortality a výskytu reinfarktů, v současné době betablokátory již nemají na mortalitu statisticky významný vliv. Snižují sice výskyt reinfarktů a anginy pectoris, ale za cenu nárůstu srdečního selhání a kardiogenního šoku (14, 15). Takže kontroverze jsou nasnadě.

Jako dlouho po IM podávat BB? K jednoznačnému zodpovězení otázky, jak dlouho je prospěšné podávat betablokátor nemocnému po IM, který má normální systolickou funkci levé komory, by bylo nutné provést novou prospektivní randomizovanou klinickou studii, kdy je prováděna primární PCI a podávána moderní sekundární farmakologická prevence. V posledních evropských doporučeních pro léčbu IM bylo doporučení k dlouhodobému podávání betablokátorů oslabeno na třídu IIa a zkráceno na dobu 1 roku po IM (14). Ale bez randomizované dvojité slepé studie je to spíše pocitové rozhodnutí na základě meta-analýz a konsenzu expertů (15).

Kontroverze u chronické formy ICHS bez známek srdečního selhání

Význam dlouhodobého podávání betablokátorů v sekundární prevenci nemocným s manifestním koronárním nebo cerebrovaskulárním onemocněním, ať již po IM nebo ischemické cévní mozkové příhodě (CMP) nebo bez nich a v primární prevenci u nemocných s vysokým kardiovaskulárním rizikem byl hodnocen také v řadě post-analýz studií, kde výsledky jsou rozporuplné (13, 16). To samozřejmě opět nastoluje zásadní kontroverzi.

Má smysl podávat u chronické formy ICHS dlouhodobě BB? Výše zmíněné analýzy neprokázaly, že by dlouhodobé užívání betablokátorů bylo spojeno s nižším výskytem kardiovaskulárních příhod ani u nemocných s vysokým kardiovaskulárním rizikem v primární prevenci, ani u nemocných v sekundární prevenci s manifestní ICHS včetně těch, kteří prodělali IM. Za povšimnutí stojí fakt, že užívání betablokátorů v primární prevenci bylo spojeno s trendem k vyššímu výskytu CMP. To ukazuje na jednoznačnou potřebu randomizované klinické studie, která by odpověděla na otázku, zda a kteří nemocní v této klinické situaci mohou opravdu z léčby betablokátorem profitovat. Ze všeho výše řečeného je naprosto jasné, že úloha betablokátorů v sekundární prevenci by měla být přehodnocena. Pravděpodobně i většina nemocných po prodělaném IM bez ohledu na hodnotu ejekční frakce může mít z podávání betablokátorů po určitou dobu prospěch. Trvání té doby však není úplně jasné. Nyní se budeme spoléhat na svou klinickou zkušenost a doufat, že bude uspořádána klasická randomizovaná studie, která dá jasnou odpověď na tuto otázku (17, 18).

Kontroverze u předoperačního podávání BB

Teoretickým podkladem pro perioperační podávání betablokátorů je stres způsobený vyplavením katecholaminů s následkem tachykardie, zvýšenou stažlivostí myokardu a zvýšením spotřeby kyslíku. Doporučené postupy ESC z roku 2009 perioperační podávání betablokátorů odůvodňovaly tím, že začátek podávání a optimální dávka musí být voleny opatrně, aby se předešlo bradykardii a hypotenzi. Byly doporučovány nízké počáteční dávky BB (např. 2,5 mg bisoprololu nebo 50 mg metoprololu) a titrace má být postupná a optimálně zahájena 30 dnů až nejpozději 1 týden před plánovanou operací (19). Avšak ve studii POISE tento postup nebyl dodržen a byl před nekardiální operací podáván metoprolol sukcinát se zpomaleným uvolňováním až 2–4 hod před operací, navíc v počáteční dávce 100 mg. Závěr této studie je, že perioperativní podávání BB snížilo výskyt IM, ale zvýšil se výskyt CMP (20). Co je však opět kontroverzní?

Kdy, komu a jak podávat BB v předoperační přípravě u nekardiálních operací? V nových doporučeních ESC ve spolupráci s Evropskou anesteziologickou společností (ESA) se uvádí, že perioperační podávání betablokátorů by nemělo být rutinní (21). U nemocných, kteří podstupují operaci s nízkým nebo středním rizikem, se perioperační podávání BB vůbec nedoporučuje. Naopak u nemocných, kteří jsou z jakéhokoli důvodu léčeni dlouhodobě, by BB perioperačně neměl být vysazen. Předoperační nasazení BB by mělo být zvaženo

u všech nemocných, kteří mají absolvovat operaci s vysokým rizikem, a také u těch, kteří mají známou ICHS nebo dokumentovanou ischemii myokardu. Léčba by měla být zahájena nejpozději týden před plánovanou operací malou dávkou betablokátoru, a ta by měla být opatrně titrována (22).

Závěr

Betablokátory patří mezi účinné kardiovaskulární léky, které mají jednoznačná data ve snížení úmrtnosti u nemocných s kardio-

vaskulárním postižením. U srdečního selhání užijeme doporučené BB v maximálně tolerované dávce, u hypertenze se s komorbiditami či zvýšenou sympatickou aktivitou, u tachyarytmií tam, kde budou mít příznivý klinický účinek, po IM bez dysfunkce LK minimálně rok, u chronické ICHS bez dysfunkce dle klinického stavu, přidružených onemocnění a dle naší klinické zkušenosti. V předoperační přípravě je budeme nově nasazovat spíše málo a opatrně, chronicky podávané BB nebudeme vysazovat, nebude-li přítomna hypotenze či bradykardie.

LITERATURA

1. Bhatt DL. Opie's Cardiovascular Drugs A Companion to Braunwald's Heart Disease 9th Ed. Saunders Elsevier 2021;696.
2. Vítovec J, Kollár P, Lábr K. Betablokátory v léčbě kardiovaskulárních onemocnění. Grada Publishing, a. s., 2022;130.
3. The BEST Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. N Engl J Med 2001;344:1659-1667.
4. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Europ Heart J 2021;42:3599-3726.
5. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010;376:875-885.
6. Lund LH, Benson L, Dahlstrom U, et al. Association Between Use of β -Blockers and Outcomes in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. JAMA 2014;312:2008-2018.
7. Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al. on behalf of the Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. Lancet 2014;384:2235-2243.
8. Fauchier L. Beta-blockers or Digoxin for Atrial Fibrillation and Heart Failure? Cardiac Failure Review, 2016;2(1):35-39.
9. Allen LA, Fonarow GC, Simon DN, et al. Digoxin use and subsequent outcomes among patients in a contemporary atrial fibrillation cohort. J Am Coll Cardiol 2015;65:2691-2698.
10. Zelinka T. Postavení betablokátorů v léčbě hypertenze ve světle současných guidelines. Arteriální hypertenze – současné klinické trendy 2022;20:139-147.
11. Widimsky J jr., Filipovsky J, Ceral J, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2022. Hypertenze & KV prevence 2022;12.
12. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta-blockers remain first choice in the treatment of arterial hypertension? A meta-analysis. Lancet 2005;366:1545-1553.
13. Hradec J. Kontroverze kolem betablokátorů. Vnitřní Lek 2015;61:410-416.
14. Bangalore S, Makani H, Radford M, et al. Clinical outcomes with β -blockers for myocardial infarction: a metanalysis od randomized trials. Am J Med 2014;127:939-953.
15. Kala P, Mates M, Želízko M, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Cor Vasa 2017;59:e613-e644.
16. Bangalore S, Steg PG, Deedwania P, et al. β -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. JAMA 2012;308:1340-1349.
17. Danchin N, Laurent S. Are beta-blockers truly helpful in patients with CAD? Nat. Rev. Cardio 2013;10:11-12.
18. Steg PG, De Silva R. Beta-Blockers in Asymptomatic Coronary Artery Disease. No Benefit or No Evidence? J Am Coll Cardiol 2014;64:253-255.
19. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, et al. Guidelines for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. Eur Heart J 2009;30:2769-2812.
20. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, et al. POISE Study Group. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial). Lancet 2008;371:1839-1847.
21. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. Europ Heart J 2022;43:3826-3924.
22. Friedell ML, VanWay CW III, Freyberg RW, et al. Beta – Blockade and Operative Mortality in Noncardiac Surgery. Harmful or Helpful? JAMA Surg. 2015;150:658-663.